Rodrigo Pavão

APRENDIZAGEM IMPLÍCITA E A
DOENÇA DE PARKINSON

São Paulo

2007

Rodrigo Pavão

APRENDIZAGEM IMPLÍCITA E A DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências da Universidade de São Paulo,
para a obtenção de Título de Mestre em
Ciências, na Área de Fisiologia Geral.

Orientador: Gilberto Fernando Xavier

São Paulo

2007

P 337a Pavão, Rodrigo
Aprendizagem Implícita e a Doença de Parkinson /
Rodrigo Pavão. – São Paulo : R. P., 2007.
98 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências
da Universidade de São Paulo. Departamento de
Fisiologia, 2007.

1. Memória 2. Aprendizagem 3. Doença de
Parkinson – Progressão 4. Doença de Parkinson –
Tratamento. I. Universidade de São Paulo. Instituto de
Biociências. Departamento de Fisiologia. II. Título.

LC: QP 406

Comissão Julgadora:

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier
Orientador

Agradecimentos

Ao Prof. Gilberto Xavier, que me orientou nesse trabalho.

Ao amigo Frazão, pelo apoio e auxílio permanentes no cotidiano dessa empreitada.

Ao pessoal da Unifesp: Prof. Rita, Janise, Lúgia, Sandra, Taís, Gláucia e especialmente Prof. Cícero, pela colaboração que viabilizou o presente estudo.

Aos pessoal do laboratório: Arnaldo, Bárbara, Claudia Marote, Claudia Sallai, Cyrus, Edson, João, Lotte, Mamilo, Paula, Sylvia, Tati, Verônica e Wataru.

Aos amigos da graduação e do departamento: Físico e Renata.

Aos meus pais.

À minha namorada Susan.

À CAPES, pelo financiamento desse trabalho.

Índice

Resumo.....	7
Abstract.....	8
Introdução	9
1. Sistemas de Memória.....	9
1.1. Memória de curta duração e memória operacional.....	10
1.2. Memória de longa duração (MLD).....	13
1.2.1. Memória implícita	13
1.2.2. Memória explícita.....	14
2. Memória e a Doença de Parkinson	15
3. Breve histórico do conhecimento sobre a Doença de Parkinson	18
3.1. Sintomas	18
3.2. Progressão e prevalência.....	19
3.3. Subtipos de Doença de Parkinson.....	20
3.4. Perda extensiva da via dopaminérgica nigro-estriatal	20
3.5. O circuito motor nos gânglios da base.....	21
3.6. Dopamina extra-estriatal e outros neurotransmissores	23
3.7. Causas da Doença de Parkinson	25
3.8. Tratamentos para a Doença de Parkinson.....	27
3.8.1. Tratamentos sintomáticos	27
3.8.2. Intervenções cirúrgicas	28
3.8.3. Terapia gênica	29
3.8.4. Riboflavina e eliminação da carne vermelha da dieta	29
3.9. Progressão da Doença de Parkinson	30
4. Objetivos.....	31
Parte I - Aquisição e desempenho de habilidade motora e a classificação da progressão da Doença de Parkinson	32
1. Resumo	32
2. Introdução	33
2.1. Escalas de avaliação da Doença de Parkinson.....	33
2.2. A escala de Hoehn e Yahr (1967) e a progressão da Doença de Parkinson	34

2.3. Objetivos.....	35
3. Métodos	35
3.1. Voluntários envolvidos no estudo	35
3.1. Tarefas empregadas	36
3.1.1. Tarefa tempo de reação serial de oposição de dedos.....	36
3.1.2. Tarefas neuropsicológicas	38
3.2. Índice de Progressão da Doença de Parkinson (IPDP).....	39
3.3. Análises dos Resultados	43
4. Resultados.....	44
4.1. Desempenho dos pacientes agrupados pelos escores da escala de Hoehn e Yahr (1967).....	44
4.2. Desempenho dos pacientes agrupados pelos escores do IPDP.....	48
5. Discussão	53
6. Conclusão.....	56
Parte II – Doença de Parkinson: efeito da riboflavina associada à dieta sem carne vermelha na aquisição e desempenho de tarefa que envolve memória implícita.....	58
1. Resumo	58
2. Introdução	58
3. Métodos	61
3.1. Voluntários envolvidos no estudo	61
3.2. Grupos	62
3.3. Tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos	63
3.4. Análise dos resultados	65
4. Resultados.....	66
5. Discussão	69
Discussão Geral	74
Bibliografia	80
Anexos	96
Anexo 1 – Termo de consentimento	96
Anexo 2 – Anamnese.....	97
Anexo 3 – Aprovação do Comitê de Ética.....	98

Resumo

A dupla dissociação entre os tipos de prejuízo de memória de longa duração em pacientes amnésicos e parkinsonianos reforça a noção de independência entre os sistemas de memória explícita e implícita. No entanto, apesar de ser amplamente aceito que pacientes com Doença de Parkinson (DP) apresentam prejuízo específico de funções de memória implícita, pelo menos nos estágios iniciais da doença, o grau de comprometimento desse sistema não é utilizado como critério de classificação. A avaliação da progressão da DP e de possíveis tratamentos é feita através de métodos como as escalas de Hoehn e Yahr (HY) e Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), que apresentam uma série de fragilidades. Essa falta de instrumentos adequados para a avaliação da DP, gera dificuldades de verificar a eficácia de tratamentos para a doença, como, por exemplo, o tratamento proposto por Coimbra e Junqueira (2003), que consiste na administração de riboflavina e eliminação da carne vermelha da dieta. Assim, os objetivos do presente trabalho são (1) desenvolver uma estratégia de avaliação da progressão da DP e (2) avaliar se o tratamento por riboflavina concomitante à dieta sem carne vermelha de fato determina regressão da doença.

O primeiro experimento deste estudo enfocou a primeira questão por meio de treinamento de pacientes com DP na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, uma tarefa que requer memória implícita, e outros teste neuropsicológicos, como tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás”. Foram observadas incongruências entre o desempenho e a classificação pela escala de Hoehn e Yahr; por outro lado, o índice desenvolvido no trabalho não apresentou incongruências e pareceu ser um bom indicador para classificação da DP. O índice é construído com base em medidas do tempo de reação e taxa de aprendizagem, que parecem apresentar o refinamento necessário para avaliar a progressão da doença e também mudanças em razão de tratamentos.

O tratamento por riboflavina e eliminação da carne vermelha da dieta, que reduziria os sintomas motores da DP, foi avaliado utilizando as medidas de desempenho motor e aquisição de habilidade motora; os resultados são apresentados no segundo trabalho. Este estudo não foi suficiente para permitir uma conclusão definitiva sobre a eficácia ou ineficácia do tratamento. No entanto, resultados intrigantes foram obtidos sugerindo a necessidade de uma avaliação mais completa sobre a contribuição desse tratamento para aliviar os prejuízos associados à doença de Parkinson.

Abstract

The double dissociation between the long-term memory losses in Parkinson's disease (PD) and amnesic patients strengthens the implicit and explicit memory dissociation. However, although it is widely accepted that patients with PD have specific impairment of implicit memory functions, at least in the initial stages of the disease, the degree of this impairment is not used as criterion of classification. The progression of the PD and possible treatments are evaluated through methods as Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's disease (HY) and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), that present a series of fragilities. This lack of evaluation instruments adjusted to PD generates difficulties to verify the effectiveness of treatments, for example, the one proposed by Coimbra and Junqueira (2003), which consists in administration of high doses of riboflavin and a red-meat-free diet. Thus, the objectives of the present work are (1) to develop an evaluation strategy of PD progression and (2) to evaluate if riboflavin associated with red-meat-free diet determines regression of the disease.

The first experiment of this study focused on the first question by training PD patients in a serial reaction time of fingers-to-thumb task, which requires implicit memory, and other neuropsychological test, as simple reaction time, "go-no-go" and "1-back". Incongruences between performance and HY classification were observed; on the other hand, the index developed in the work did not present incongruences and seemed to be a good indicator for classification of the PD. The index is based in reaction time measures and learning rate, that seem to present the necessary refinement to evaluate the progression of the disease and changes related to treatments.

The treatment of riboflavin associated with red-meat-free diet, which may reduce the motor symptoms of the PD, was evaluated using the measures of motor performance and acquisition of motor skill; the results are presented in the second experiment. This study did not concluded emphatically the effectiveness of the treatment. However, intriguing results suggest the necessity of a more complete evaluation of the treatment's contribution to reduce impairments associated to Parkinson's disease.

Introdução

A capacidade de um organismo alterar seu comportamento em decorrência de experiências prévias traz significativa vantagem adaptativa. Do ponto de vista fisiológico essa capacidade é proporcionada pela memória, resultado de modificações da circuitaria neural em função da interação do indivíduo com o ambiente.

O sistema nervoso é capaz de processar diferentes tipos de informação, associados com a atividade de diferentes substratos neurais. Além disso, o processamento desses diferentes tipos de informação parece envolver regras de operação distintas. Os diferentes tipos de memória descritos parecem ser consequência do processamento dessas informações, em diferentes substratos neurais e utilizando regras de operação distintas, o que permite assumir que diferentes substratos estejam associados a diferentes tipos de memória.

A doença de Parkinson parece levar a prejuízos de determinados tipos de memória, deixando outros tipos de memória intactos (ver adiante).

1. Sistemas de Memória

Historicamente, diversas teorias tentaram definir a existência de múltiplas formas de memória, associadas a sistemas neurais distintos, com diferentes características. Por exemplo, o modelo modular de memória, proposto por Atkinson e Shiffrin (1968; 1971) definia três tipos de estocagem mnemônica, incluindo (1) registros sensoriais, o primeiro estágio da percepção, que transfere seu conteúdo para (2) registros de curta duração, que armazenam temporariamente as informações, e as transferem para (3) um registro de longa duração. Assim, a informação fluiria através de estágios sucessivos de processamento, podendo ser estocada em uma memória de longa duração (MLD), o último estágio da cascata (ver Figura 1).

Figura 1. Esquema representativo do modelo modal da memória desenvolvido por Atkinson e Shiffrin (1968; 1971).

No entanto, contrariamente ao que propunham Atkinson e Shiffrin, evidências de estudos neuropsicológicos envolvendo pacientes neurológicos deram suporte à noção de que a informação poderia fluir para memória de longa duração independentemente de sua permanência na memória de curta duração (MCD). Pacientes com lesões em estruturas do lobo temporal medial apresentam desempenho normal em tarefas associadas à MCD (Baddeley e Warrington, 1970; Warrington, 1971); isto é, esses pacientes eram capazes de memorizar e relatar informações após um curto período de tempo, desde que a quantidade de informação não fosse maior que a capacidade do sistema (Miller, 1956), e sua atenção não fosse desviada (Scoville e Milner, 1957). Apesar disso, esses pacientes não eram capazes de manter essa informação por períodos de tempo maiores, exibindo, em decorrência disto, um prejuízo da MLD. Por outro lado, pacientes com lesões nas regiões parieto-temporais esquerdas são capazes de memorizar informações verbais por longos períodos de tempo, ou seja, tem MLD normal; no entanto, quando testados logo após da apresentação do material verbal, era observado prejuízo da MCD (Basso e col. 1982; Shallice e Warrington, 1970; Vallar e Baddeley, 1984; Warrington e Shallice, 1969). Essa dupla dissociação dá suporte à noção de que existem diferentes módulos associados a MCD e MLD, cujo funcionamento é, pelo menos em parte, independente (ver Shallice, 1988). Além disso, esses últimos resultados que mostram a preservação da MLD associado ao prejuízo da MCD permitem questionar a interpretação de que a informação estocada na MLD é mediada pela MCD, como proposto por Atkinson e Shiffrin (1968; 1971).

1.1. Memória de curta duração e memória operacional

Memória operacional é muitas vezes tratada como sinônimo de MCD. No entanto, esta última mostrou-se por demais simples para lidar com os tipos de retenção temporária de informação. Assim, como uma alternativa ao modelo modal de memória, Baddeley e Hitch

(1974) propuseram o modelo de memória operacional para descrever a retenção temporária e manipulação de informações. Além destas funções, a memória operacional é considerada crítica para o desempenho de funções cognitivas como raciocínio, solução de problemas, imaginação e compreensão da linguagem (Baddeley, 1986; 1992; Just e Carpenter, 1992; Malouin e col., 2004).

De acordo com Baddeley (1992), memória operacional compreende um sistema de controle de atenção, o executivo central, auxiliado por dois sistemas de suporte responsáveis pelo arquivamento temporário e manipulação de informações, um de natureza visuo-espacial e outro de natureza fonológica. O executivo central, com capacidade limitada, proporcionaria a conexão entre os sistemas de suporte e a memória de longa duração e seria o responsável pela seleção de estratégias e planos (Baddeley, 1992); sua atividade estaria relacionada ao funcionamento do lobo frontal que teria a função de supervisionar informações a serem codificadas, armazenadas e evocadas, concomitantemente ao seu ingresso no sistema (ver Figura 2).

A.

B.

Figura 2. O modelo de memória operacional. (A) Modelo de três componentes proposto inicialmente por Baddeley e Hitch (1974). A área central se refere ao componente de gerenciamento atencional (o executivo central), enquanto as áreas laterais representam as alças de manutenção de informações por curto período de tempo (adaptado de Baddeley, 1982). (B) Em 2000, Baddeley inseriu em seu modelo original um quarto componente, o retentor episódico. As áreas em branco representam os componentes atencionais e de retenção temporária de informações e as áreas em cinza os sistemas de retenção de longa duração (adaptado de Baddeley, 2000).

O modelo de memória operacional e seus subcomponentes dissociáveis foi desenvolvido com base em grande número de evidências experimentais envolvendo voluntários normais executando tarefas concorrentes. Isto é, os voluntários deveriam executar uma tarefa principal concorrentemente com uma tarefa secundária; quanto maior a similaridade entre as tarefas (e, supostamente, os recursos de processamento subjacentes),

maior a interferência no desempenho. Esse tipo de abordagem permitiu fracionamentos adicionais da memória operacional (ver Baddeley, 1986; 1992).

A alça fonológica, especializada em informações verbais, é um componente capaz de estocar informações fonológicas por um ou dois segundos, associado com o controle de processo articulatório para atualização da informação mantida estocada pela fala sub-vocal; este último componente está envolvido também na estocagem de itens nomeáveis, mesmo quando apresentados visualmente.

A alça vísuo-espacial, especializada na manutenção de material vísuo-espacial, tem um subcomponente associado com a retenção de informações sobre cor e forma e outro associado à localização.

O executivo central foi especificado com base no sistema atencional supervisor (supervisory attentional system - SAS), descrito no modelo de Norman e Shallice (1980) para o controle atencional da ação (ver Shallice, 1988). De acordo com esse modelo, atividades automáticas seriam conduzidas por “esquemas” (ex: ler, escrever e dirigir), ativados por entradas específicas; os esquemas seriam séries de sub-rotinas (ex: mudar de marcha, fazer sinalização e breicar – todos associados ao esquema para dirigir), que podem ser selecionados independentemente em certas circunstâncias, quando as entradas associadas são dadas. Em condições rotineiras, a seleção de um esquema ocorre quando sua ativação ultrapassa determinado limiar; os conflitos entre esquemas seriam resolvidos rotineiramente por um sistema de contenção de programas (função associada aos gânglios da base - ver Norman e Shallice, 1980). No entanto, sob condições excepcionais, como a execução de tarefas menos rotineiras, lidando com novidades ou tomada de decisão, superar tentações ou lidar com perigos, o SAS interviria para controlar a ação, pela modulação do sistema de contenção de programas e pela ativação e inibição de esquemas específicos. De acordo com esse modelo, o SAS estaria envolvido na produção de ações arbitrárias, pois tem acesso à representação do ambiente e às intenções individuais. As porções dorso-laterais do córtex frontal estariam associadas às funções do SAS (Baddeley, 1986; Berman, 1995; Cowey e Green, 1996; D'Esposito e col., 1995; Fuster, 1984; Petrides e col., 1993; Roland, 1984).

Baddeley (2000) propôs um componente adicional ao modelo de memória operacional, o retentor episódico, um sistema com capacidade limitada para estocagem temporária de informações, capaz de vincular informações das alças fonológica e vísuo-

especial da memória operacional e da MLD em representações de episódios únicos, controlados pela central executiva (Figura 2B).

1.2. Memória de longa duração (MLD)

A MLD também foi dividida em sistemas diferentes a partir de estudos de dupla dissociação envolvendo pacientes com lesões ou disfunções no lobo temporal medial e nos gânglios basais. Tem sido proposto que MLD pode ser dividida em conhecimento explícito (ou declarativo), relacionado a fatos e eventos, expressos pela lembrança da informação sob forma passível de relato verbal, e conhecimento implícito (ou procedimental), expresso pelo desempenho habilidoso em tarefas treinadas previamente (Squire e Zola-Morgan, 1992). A expressão de conhecimento declarativo, ou “saber que”, necessitaria de direcionamento consciente da atenção para o ato de recordar, enquanto a expressão de conhecimento implícito, ou “saber como”, seria observado pelo desempenho habilidoso em determinada ação sem a possibilidade de um relato verbal detalhado sobre como isso foi alcançado (Cohen, 1984). Este último, classificado normalmente como conhecimento implícito, é adquirido gradualmente, pela prática repetitiva, através de modificações cumulativas nas estruturas associadas à execução da tarefa específica (Cohen, 1984). A aquisição de habilidades motoras pode incluir o aprendizado de associações entre estímulos e respostas (Tulving, 1985). Pacientes com danos no lobo temporal medial exibem profunda amnésia anterógrada, isto é, dificuldade em adquirir novos conhecimentos declarativos, ao mesmo tempo que são capazes de adquirir novas habilidades perceptuais, motoras e mesmo cognitivas, e de reter essas habilidades por prolongados períodos de tempo (Cohen, 1984). Disfunções nos gânglios basais produzem o efeito oposto, isto é, dificuldades para adquirir novas habilidades percepto-motoras e para desempenhar habilidades previamente treinadas, ao mesmo tempo que a lembrança declarativa para eventos ocorridos encontra-se intacta (Knowlton e col., 1996).

1.2.1. Memória implícita

Memória implícita, de acordo com Schacter (1987), "é revelada quando a experiência prévia facilita o desempenho numa tarefa que não requer a evocação consciente ou intencional daquela experiência" (p. 501). Subdivisões da memória implícita vêm sendo propostas, associadas a diferentes estruturas nervosas (Figura 3). A aprendizagem de habilidades motoras parece depender de aferências corticais de áreas sensoriais de associação para o

estriado ou gânglios basais (Mishkin e col., 1984; Grafton e col., 1992; Miyachi, 1997; Ghilardi e col., 2000). O núcleo caudado e putâmen recebem projeções corticais e, por sua vez, projetam-se para o globo pálido e estruturas do sistema extra-piramidal. Acredita-se que esse circuito esteja envolvido na aquisição de associações entre estímulos e respostas.

Figura 3. Taxonomia dos sistemas de memória de longa duração (adaptado de Squire e Knowlton, 1995).

Xavier (1993) propôs que este tipo de aprendizagem fosse inicialmente dependente do sistema declarativo e/ou da memória operacional, uma vez que qualquer nova habilidade ainda não constituída, justamente por ser inédita no repertório do sujeito, necessitaria de monitoramento consciente e intencional, só passando ao estágio de automatização após suficientemente ensaiada.

1.2.2. Memória explícita

De acordo com Squire e Knowlton (1995), a memória declarativa depende de estruturas localizadas no lobo temporal medial e diencefalo. Estudos envolvendo pacientes amnésicos (e.g., Scoville e Milner, 1957) e primatas não-humanos (e.g., Mishkin e Appenzeller, 1987; Squire e Zola-Morgan, 1991) apóiam este ponto de vista. Por exemplo, o trabalho de Mishkin e Appenzeller (1987), envolvendo tarefa em que macacos deveriam escolher um objeto previamente apresentado e não o objeto novo, aqueles que tiveram lesões

temporais mediais obtiveram porcentagem de acerto bastante inferior aos animais sem lesão. Além disso, observou-se deficiência progressivamente maior em decorrência de lesões progressivamente mais extensas, envolvendo maior quantidade destas estruturas do lobo temporal medial em primatas não-humanos (Squire e Zola-Morgan, 1991). Esses resultados são consistentes com os observados em seres humanos; por exemplo, o paciente R.B., com lesões restritas ao campo CA1 do hipocampo, exibia amnésia menor que aquela exibida pelo paciente H.M., com lesões mais extensas da formação hipocampal.

A aquisição de conhecimento declarativo é tradicionalmente considerada viável após apenas um episódio de aprendizagem. É praticamente inquestionável que esta idéia se aplica com propriedade a informações de caráter episódico, dado que estas são, por definição, relativas a contextos temporais e espaciais únicos e específicos. Em relação a certos tipos de aquisição semântica, como conhecimentos factuais, o mesmo parece ocorrer. Todavia, nos casos de formação de conceitos, a aquisição semântica implica em múltiplos encontros com vários elementos representativos da categoria em questão, sendo a aprendizagem incremental, voltada aos aspectos invariantes dos estímulos, e não necessariamente dependente da aprendizagem declarativa sobre cada um dos exemplares estudados.

2. Memória e a Doença de Parkinson

Algumas doenças neurodegenerativas geram sérios prejuízos em determinadas funções de memória de maneira bastante mensurável. Esse parece ser o caso da Doença de Parkinson (DP) que prejudica a memória implícita e também a memória operacional.

De modo simplificado, a DP envolve uma lesão específica da substância negra que determina redução dos níveis de dopamina no estriado, que é uma área encefálica essencial para o funcionamento dos circuitos motores e que tem se mostrado crítica também para o aprendizado e execução de programas implícitos (Knowlton e col., 1996; Soliveri e col., 1997; Soliveri e col., 1992; Roncacci e col., 1996). De fato, os prejuízos motores associados à DP podem ser considerados uma falha no funcionamento desse sistema de memória; a bradicinesia, o sintoma mais incapacitante da DP, pode ser interpretada como uma dificuldade na execução automática de planos motores previamente aprendidos (Marsden, 1989).

Saint-Cyr e col. (1988) avaliaram o desempenho de voluntários normais e de pacientes parkinsonianos e amnésicos em tarefas que envolvem memória explícita e memória implícita

e observaram que os parkinsonianos apresentavam desempenho normal na tarefa de memória explícita e prejuízo na tarefa de memória implícita, enquanto os amnésicos apresentavam o desempenho oposto.

Knowlton e col. (1996) mostraram que pacientes com DP apresentam prejuízos não só em tarefas motoras, consideradas implícitas, mas também em tarefas de memória implícita não motora. Na tarefa utilizada por Knowlton e col. (1996), os voluntários deveriam prever “sol” ou “chuva” com base em combinações de cartas que representavam pistas sobre a probabilidade de ocorrência de cada uma destas duas condições, uma das pistas estava associada a uma probabilidade de “sol” e outra com uma probabilidade de “chuva”; essa classificação probabilística, que é considerada uma habilidade implícita, estava prejudicada em pacientes com DP, mas estava preservada em pacientes amnésicos.

Tentando avaliar qual a extensão deste prejuízo específico implícito, Sarazin e col. (2002) observaram que os mesmos pacientes com DP apresentam desempenho prejudicado em tarefas que envolvem memória implícita tanto em uma tarefa essencialmente motora (tarefa de perseguição de alvos rotatórios) quanto em outra essencialmente perceptual (tarefa de leitura de palavras espelhadas), indicando que os resultados isolados encontrados anteriormente (Knowlton e col., 1996; Saint-Cyr e col. 1988) de fato se mostram conjuntamente na DP.

O prejuízo no desempenho em tarefas que envolvem memória implícita apresentado pelos pacientes com DP é coerente com os relatos de grande ativação dos gânglios da base durante o desempenho e aprendizagem de memória implícita através de métodos de imageamento (Grafton e col., 1992; Ghilardi e col., 2000) e com prejuízos no desempenho em tarefas que envolvem memória implícita em macacos que tiveram atividade do caudado e putâmen inibidos pela injeção de agonista de GABA (Miyachi e col., 1997). Apesar dessa congruência entre esses trabalhos, existem alguns resultados controversos envolvendo memória implícita na DP, como o aprendizado preservado do sistema braile (Allain e col., 1995) e gramática artificial (Witt, 2002; Smith e col, 2001).

Além destes prejuízos específicos de memória implícita, pacientes com a DP exibem, também, prejuízo no desempenho em testes lógicos (Hietanen e col., 1986), de inibição de resposta (Kensinger e col., 2003), de retenção e manipulação de informações (Kensinger e col., 2003) e de planejamento (Shallice, 1982), que são atividades que demandam a participação da memória operacional. Dessa forma, assume-se que a memória operacional

está prejudicada na DP (Kensiger, 2003; Lewis e col., 2003; Tamura e col., 2003; Bublak, 2002; Dujardin, 1999). De fato, as características das alterações cognitivas observadas em pacientes com lesões frontais e com DP são semelhantes (Cooper e col., 1991; Owen e Doyon, 1992; Daum e col., 1995). Essa disfunção frontal em pacientes com a DP está associada à deficiência de dopamina nas projeções para o córtex frontal (Dujardin e col., 1999). Exibem também perseveração de padrões de resposta (Ebersbach e col., 1994; Woodward e col., 2002), decorrentes de falhas no funcionamento dos lobos frontais.

Em relação aos sistemas de longa duração, existem diversas evidências de que a memória explícita encontra-se preservada em pacientes com a DP (Soliveri e col., 1992; Perani e col., 1993; Pacual-Leone e col., 1993; Sprengelmeyer e col., 1995; Jackson e col., 1995); porém, existem relatos conflitantes não previstos pela atual interpretação da DP e prejuízos de memória relacionados, segundo os quais a DP envolveria apenas prejuízos de memória implícita. Uma destas descrições, feita por Allain e col. (1995) mostrou que pacientes com DP apresentam desempenho normal em tarefas de reconhecimento de desenhos e de faces não familiares, ao mesmo tempo que apresentam dificuldades em tarefas que envolvem organização semântica e lembrança de palavras após determinados intervalos de tempo.

Conhecer as distinções conceituais sobre funções de memória em seres humanos pode trazer benefícios imediatos para a geração de estratégias terapêuticas. Assumindo a interpretação amplamente aceita de que memória implícita encontra-se prejudicada em pacientes com DP, enquanto a memória explícita está preservada, Piemonte (1998) e Piemonte e Xavier (2000) desenvolveram uma proposta de intervenção simples para pacientes com a DP, que possibilita gerar uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes. Como pacientes parkinsonianos são capazes de desempenhar todos os sub-componentes de movimentos necessários para suas atividades diárias, mas têm dificuldades de "orquestrá-los" para as atividades funcionais, fez-se uma decomposição dessas atividades em seus sub-componentes e treinou-se os pacientes a utilizarem sua memória explícita, preservada, para "decorar" a sequência de subcomponentes e executá-la sob controle declarativo. Essa nova estratégia foi bastante eficiente, permitindo que os pacientes orquestrassem o desempenho de ações através de monitoramento explícito do encadeamento de cada uma das ações, determinando, após o treinamento, maior independência e melhora no nível de atividade diária dos pacientes, com reflexos positivos em seu quadro geral de saúde.

3. Breve histórico do conhecimento sobre a Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita inicialmente como “paralisia agitante” em 1817, pelo médico inglês James Parkinson, após a observação de pacientes que apresentavam um conjunto de sintomas como movimentação trêmula, tendência a dobrar o tronco para frente, alterações da marcha e lentidão, que se agravam progressivamente, de modo lento. No entanto, a denominação usada até hoje, Doença de Parkinson, foi dada nos primeiros anos da década de 1860 pelo neurologista francês Jean Charcot que fez uma descrição bastante detalhada da DP, baseada em exames minuciosos. Foi ele quem introduziu as descrições de “bradicinesia”, “rigidez” e “tremor de repouso”, que são usados até hoje para se referir aos principais sintomas da doença e são considerados os sintomas clássicos da DP. A principal característica patológica da DP, as inclusões citoplasmáticas esféricas, de estrutura protéica, visível ao microscópio óptico, foi descrita pela primeira vez por Lewy, em 1912. Em 1919, Tretiakoff demonstrou que os chamados corpúsculos de Lewy eram encontrados principalmente na substância negra em pacientes com DP. A perda neuronal na substância negra e a presença de corpúsculos de Lewy nas células restantes são os elementos definidores da DP idiopática (ver adiante).

3.1. Sintomas

Os principais sintomas da DP são bradicinesia, rigidez e tremor de repouso. A bradicinesia é um dos sintomas mais incapacitantes. Trata-se essencialmente da lentidão anormal dos movimentos, mas pode ser interpretada de modo mais amplo, como dificuldade ou incapacidade de iniciar e executar movimentos (Marsden, 1989) e de modificar atividades motoras já em curso (Desmurget e col., 2004). A rigidez na DP se dá pelo aumento o tônus muscular. A rigidez está sempre presente; no entanto, é aumentada durante o movimento. O modo clássico de identificar a rigidez é pela presença de pequenos trancos rítmicos nos membros quando submetidos à movimentação passiva, elemento que é denominado clinicamente de “roda dentada”. O tremor é o sintoma mais facilmente identificável da DP, e consiste de contrações musculares involuntárias de baixa frequência e é mais evidente quando o paciente não está desenvolvendo movimentos ativos – por isso denominado frequentemente como tremor de repouso.

A progressão da doença é determinada pela presença dos sintomas principais em cada vez mais áreas do corpo – inicia-se tremor discreto dos dedos, afetando regiões mais proximais dos braços e pernas e depois cabeça, lábios e língua. Além destes que são considerados os sintomas cardinais, demência e prejuízos posturais e de equilíbrio são também característicos da DP. A demência envolve um declínio cognitivo que aparece tardiamente em alguns pacientes com DP. As causas da demência são pouco conhecidas; é possível que esteja relacionada a perdas córtico-hipocampais em diferentes sistemas de neurotransmissores (Jellinger e col., 1999 apud Hanagasi e Emre, 2005) ou a patologias vasculares e outras doenças neurológicas (ver Braak e col., 2005). A instabilidade postural está associada à rigidez nas extremidades e tronco, redução da coordenação motora e perda de reflexos posturais que levam à perda do equilíbrio e quedas, principalmente quando são realizados movimentos abruptos (Bloem e col., 2001, Qutubuddin e col., 2005). Os pacientes com DP podem sofrer de uma série de sintomas secundários, como redução dos movimentos dos braços durante a marcha, passos curtos, dificuldade em fazer mudança da direção da marcha, “congelamento” ao tentar dar o passo seguinte, depressão, distúrbios no sono, prejuízos neurovegetativos (constipação, por exemplo), problemas na fala, respiração e disfunções sexuais.

3.2. Progressão e prevalência

Os primeiros sintomas, bradicinesia e tremor, geralmente aparecem na sexta década de vida, bastante discretos e restritos a um lado do corpo; com o avanço da doença, esses sintomas alastram-se também para o outro lado. No entanto, o aparecimento dos primeiros sintomas não está restrito a pacientes sexagenários, podendo, mais raramente, ocorrer em pacientes jovens. A progressão da doença leva cerca de 10 anos, quando o paciente apresenta uma incapacidade física generalizada.

A DP é a doença neurológica com maior prevalência depois do Mal de Alzheimer. Estima-se que a DP afete de 1,5 a 2,5% da população dos Estados Unidos (Cummings, 1999). A maior prevalência da DP, no entanto, ocorre entre os habitantes de Buenos Aires (Tanner e col., 2002) por razões que serão hipotetizadas mais adiante. No Brasil ainda não temos estatísticas sobre a prevalência da DP; com base em dados de outros países, estima-se que seja de cerca de 170 mil pessoas (Piemonte, 2003).

3.3. Subtipos de Doença de Parkinson

O termo Doença de Parkinson é utilizado por alguns profissionais como um diagnóstico clínico, que pode estar associado a prejuízo em diferentes substratos neurais; outros usam o termo apenas para se referir ao parkinsonismo idiopático, associado a inclusões de corpúsculos de Lewy nas células da substância negra e de outras regiões nervosas. No entanto, o termo geralmente se refere a uma condição clínica de parkinsonismo progressivo de causa desconhecida associado a depleção de dopamina nos gânglios da base e inclusões de corpúsculos de Lewy nos neurônios restantes da substância negra (Olanow e Tatton, 1999). Essa condição clínica se refere a cerca de 80% dos casos de parkinsonismo. Os outros 20% são parkinsonismos secundários, associados a outras doenças neurológicas, infecções virais, tumores ou efeito de drogas etc.

3.4. Perda extensiva da via dopaminérgica nigro-estriatal

No início da década de 50 acreditava-se que a DP fosse um prejuízo restrito aos neurônios envolvidos no sistema de neurotransmissores colinérgicos, pois existiam evidências empíricas de que medicamentos anticolinérgicos, semelhantes à atropina, tinham propriedades anti-parkinsonianas (Weber, 1952 e Duvoisin, 1967 apud Hornykiewicz, 1998). Na década de 60, no entanto, essa compreensão foi bastante modificada por avaliações envolvendo encéfalos de pacientes com DP, que evidenciaram a falta de dopamina nos gânglios da base (Ehringer e Hornykiewicz, 1960; Hornykiewicz, 1992; Hornykiewicz, 1994 apud Hornykiewicz, 1998), evidenciando haver também envolvimento do sistema dopaminérgico. Assim, ao mesmo tempo em que parecia haver uma hiperfuncionalidade do sistema colinérgico, evidenciou-se haver, também, uma hipofuncionalidade do sistema dopaminérgico, indicando que uma das consequências geradas é um desbalanço entre os sistemas. A perda de neurônios pigmentados da substância negra *pars compacta* está envolvida nesse prejuízo, uma vez que esses neurônios contêm dopamina como neurotransmissor. Define-se atualmente DP como um dano progressivo e irreversível aos neurônios dopaminérgicos da substância negra, que se projetam para o estriado dorsal; além disso, há formação de corpúsculos de Lewy nos neurônios sobreviventes; esses corpúsculos são inclusões protéicas fibrilares de ubiquitina e alfa-sinucleína (Irizarry e col, 1998), que dificultam sua funcionalidade.

Em condições de normalidade, os neurônios dopaminérgicos da substância negra e regiões mesencefálicas adjacentes aferentam os gânglios da base, o prosencéfalo límbico e o córtex (Figura 4). O *nucleus accumbens* e o estriado (denominação que se aplica ao conjunto do núcleo caudado e putâmen) são subdivisões dos gânglios da base densamente innervadas pelas vias dopaminérgicas nigro-estriatais e mesolímbicas.

Figura 4. Localização neuroanatômica dos grupos de neurônios dopaminérgicos da substância negra e área tegmental ventral com suas projeções, definindo as vias nigro-estriatal e vias mesolímbica e mesocortical.

3.5. O circuito motor nos gânglios da base

Parece existir um limiar de perda celular de cerca de 50% e de redução de dopamina no estriado entre 70 e 80%, que determina o surgimento dos sintomas clínicos da DP (Fearnley e Lees, 1991); assim, esse nível poderia ser interpretado como o de máxima compensação possível, isto é, em reduções menores o sistema seria capaz de alterar o limiar de resposta, de modo a responder adequadamente. A falta de dopamina nessa magnitude determina redução da ação inibitória do estriado sobre o globo pálido, que mantém inibição sobre o tálamo e determina o quadro hipocinético (representado simplificadaamente na Figura 5).

Figura 5. Diagrama do circuito de controle motor dos gânglios da base (modificado de Bear e col., 2001).

O circuito córtico-subcortical motor exerce modulação cortical por meio dos núcleos da base (ver Figura 6). Nesse circuito, o putâmen é a estação de entrada, recebendo projeções glutamatérgicas excitatórias de áreas pré-centrais motoras. As estações de saída são o globo pálido medial e a zona reticular da substância negra; elas possuem projeções gabaérgicas inibitórias para o núcleo (motor) ventral anterior do tálamo, que se projeta para áreas corticais motoras através de vias glutamatérgicas excitatórias. As estações de entrada e saída são conectadas entre si por outras duas vias: (1) a via direta gabaérgica, do putâmen para os núcleos pálido medial e substância negra *pars reticulata* e (2) a via indireta, que consiste de três passos – duas projeções gabaérgicas (putâmen – pálido lateral – núcleo subtalâmico) e uma conexão glutamatérgica (núcleo subtalâmico – pálido medial e substância negra *pars reticulata*). O arranjo desses neurônios inibitórios e excitatórios é tal que tanto a estimulação da via direta quanto a inibição da via indireta facilitam a atividade tálamo-cortical (Figura 6).

Figura 6. Diagrama das vias direta e indireta (A) em funcionamento normal e (B) na DP, em que há hipofuncionalidade das vias dopaminérgicas (linhas tracejadas), com conseqüente hiperfuncionalidade de algumas vias glutamatérgicas e gabaérgicas, e hipofuncionalidade de outras vias glutamatérgicas.

O papel da dopamina nigro-estriatal é regular a atividade desses dois sistemas funcionalmente opostos. Pelo aumento da atividade da via direta, através dos receptores D1 do putâmen, e inibição da via indireta, através dos receptores D2, a dopamina facilita o fluxo de informações pelos circuitos motores. De acordo com esse construto, a perda da influência dupla da dopamina resulta no aumento da ação gabaérgica inibitória excessivamente ativa dos neurônios do pálido medial e da substância negra reticulada sobre a atividade tálamo-cortical. Assim, o resultado final da redução da dopamina estriatal é a inibição da atividade motora iniciada pelo córtex, determinando a dificuldade de iniciar e executar movimentos e de modificar atividades motoras já em processo (Packard e Knowlton, 2002).

3.6. Dopamina extra-estriatal e outros neurotransmissores

Apesar da redução dopaminérgica no estriado ser considerada suficiente para explicar os principais sintomas da DP, outros sistemas neurais estão freqüentemente modificados.

Essas modificações geralmente são bem mais sutis que a encontrada para dopamina nigro-estriatal, e são descritas em apenas parte dos pacientes. A dopamina, por exemplo, atua em outros substratos neurais como os dois segmentos do globo pálido, hipotálamo, *nucleus accumbens* e núcleo subtalâmico. Na DP, o nível deste neurotransmissor está reduzido em 40 a 80% nessas regiões (Wichmann e DeLong, 1996; Shannak e col., 1994; Uhl e col., 1985). A perda da influência modulatória da dopamina na atividade neuronal dos segmentos do globo pálido e núcleo subtalâmico, que são estações de retransmissão das vias diretas e indiretas, provavelmente agrava as incapacidades na DP. Uma vez que a dopamina no *nucleus accumbens* tem funções motoras e límbicas (especialmente associadas à recompensa – Mogenson e col., 1980), essa deficiência deve contribuir para desordens motoras e quadro depressivo de vários pacientes. A perda da dopamina cortical é provavelmente responsável por prejuízos cognitivos sutis observados em alguns pacientes com DP.

Sistemas de neurotransmissores que envolvem noradrenalina, serotonina, GABA, glutamato e acetil-colina também estão alterados na DP (Shannak e col., 1994; Kish e col., 1986). Há redução dos níveis de noradrenalina (o *locus caeruleus* pigmentado apresenta lesões) e serotonina (sugestivo do envolvimento do núcleo da rafe, em parte dos pacientes) – ver Halliday e col., 1990. A significância da perda serotonérgica não é certa, porém a perda noradrenérgica pode ser importante, hipótese reforçada pela maior eficiência da levodopa, precursor de dopamina e noradrenalina, no tratamento de pacientes com a DP, em comparação à drogas de substituição de dopamina apenas (Fahn e col., 1971). Há descrição, também, de aumento dos níveis de GABA no estriado e globo pálido, apesar do número de células gabaérgicas não se alterar. A relação inversa entre os níveis de GABA e dopamina, que é especificamente significativa no putâmen, sugere que a mudança nos níveis encontrados de cada um destes neurotransmissores é uma consequência direta da redução da influência dopaminérgica nos neurônios gabaérgicos. Isso reforça a função da dopamina nas vias direta e indireta (gabaérgica) proposta (Smith e Bolam, 1990).

Uma questão interessante reside na eficiência terapêutica de anticolinérgicos na DP, apesar da observada perda neuronal e ocorrência de corpúsculos de Lewy no *nucleus basalis*, colinérgico. Conseqüentemente, os níveis de colina acetiltransferase nesse núcleo e em suas projeções corticais são reduzidos, possivelmente contribuindo para sinais de demência. No estriado de pacientes com DP não foram observadas anormalidades colinérgicas. Apesar de tudo, a rigidez do tipo DP produzidas em animais pela depleção de dopamina no estriado é

acompanhada por alta atividade colinérgica, e abolida por drogas anticolinérgicas. Inversamente, agentes colinérgicos agravam a DP. Essa inter-relação entre dopamina e acetilcolina é provavelmente responsável pela eficácia terapêutica de anticolinérgicos na DP (Duvoisin, 1967).

3.7. Causas da Doença de Parkinson

As possíveis causas da DP têm sido debatidas há décadas e não estão definidas. Presume-se que sejam fatores múltiplos, como fatores ambientais agindo em indivíduos com predisposição, determinando mecanismos que levam à necrose ou apoptose das células dopaminérgicas através de disfunções mitocondriais (Dexter e col., 1989) e estresse oxidativo, pela formação de radicais livres, como a hidroxila, ($\text{OH}^\cdot$), que leva a produção da neurotoxina 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) nos neurônios dopaminérgicos e diminuição de glutatona no estado reduzido, determinando incapacidade para inativar radicais livres, que, assim, causam danos oxidativos no DNA, lipídeos e proteínas (Simpkins e Jankovic, 2003; Beal, 2003). Disfunções mitocondriais determinam danos por estresse oxidativo, desregulação da homeostase de cálcio e indução de apoptose, que podem ser fatores importantes para o desenvolvimento da DP (Kirschstein, 2000). Esses fatores estão compilados na Figura 7.

Figura 7. Estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e influxo de cálcio contribuem para a morte celular e retroalimentam-se positivamente através de um ciclo de toxicidade (adaptado de Olanow e Arendash, 1994)

Nos anos 1980, após um grupo de cerca de 400 pessoas ter desenvolvido sintomas similares ao da DP após o consumo de uma droga (o opióide sintético meperidina) contaminada com a substância MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetradropiridina) (Langston e col., 1983; Ballard e col., 1985), a comunidade médica passou a admitir que a DP poderia ser causada pela exposição a substâncias químicas. Sintomas similares foram induzidos em macacos pela administração de MPTP. Esse tipo de parkinsonismo é bastante semelhante à

DP idiopática. Isso levou à hipótese de que uma exposição única a agente neurotóxico poderia iniciar uma reação complexa de eventos que determinariam a neurodegeneração (Foley e Riederer, 2000). Sabe-se atualmente que a metabolização do MPTP, pela enzima monoamina oxidase B, produzida pelas células da glia, libera MPP⁺ (1-metil-4-piridínio), que inibe a respiração mitocondrial (Nicklas e col., 1985; Tipton e Singer, 1993; Krueger e col., 1990). O prejuízo é específico em neurônios dopaminérgicos pois o MPP⁺ atravessa a membrana através de canais presentes apenas nessas células (Javitch e col., 1985). Sabe-se que a própria síntese de dopamina forma diversos componentes citotóxicos que poderiam determinar esses prejuízos. A influência acumulativa desses metabólitos dopaminérgicos podem reduzir a capacidade anti-oxidante da célula e contribuir para vulnerabilidade da substância negra aos agentes nocivos.

O debate em relação às causas da DP levantou suspeitas do envolvimento de fatores biológicos e ambientais. Sabe-se da existência de parkinsonismo herdado geneticamente, que se manifesta clinicamente antes dos 50 anos de idade (Korczyn, 1999), para o qual as mutações envolvidas já foram identificadas. No entanto, a maioria das pessoas com DP não apresentam esses genes (Checkoway e Nelson, 1999) e estudos que avaliam histórico familiar e gêmeos mostraram que hereditariedade não é um bom preditor da DP idiopática, uma vez que o gêmeo idêntico de um indivíduo com DP tem a mesma chance da população em geral de apresentar DP (Menegon e col., 1998; Semchuk e Love, 1995; Tanner e col., 1999). Dessa forma, acredita-se que fatores ambientais sejam determinantes para o desenvolvimento da DP (Cummings, 1999; Foley e Riederer, 2000)

A exposição a determinados pesticidas e herbicidas, que têm estrutura química semelhante a do MPTP, parece estar associada ao desenvolvimento da DP (Gorell e col., 1998; Hertzman e col., 1994; Seidler e col., 1996; Semchuk e col., 1992; Semchuk e col., 1993; Liou e col., 1997). De fato, foram encontrados altos níveis de pesticidas organoclorados em encéfalos de pacientes com DP submetidos a autópsias (Fleming e col., 1994), e a administração de pesticidas em modelos animais determinaram o desenvolvimento de sintomas semelhantes aos da DP (Betarbet e col., 2000; Barbeau e col., 1985). Não há descrições sobre os mecanismos pelos quais pesticidas e herbicidas poderiam determinar a DP; sabe-se, porém, que eles induzem estresse oxidativo (Gorell e col., 1998). Parece haver uma associação entre ambiente rural e trabalho na agricultura (Menegon e col., 1998; Ho e col., 1989; Liou e col., 1997; Gorell e col., 1998) ou mesmo o consumo de água de poço

nesses ambientes (Rajput e col., 1986; Wong e col., 1991) e o aumento das chances de desenvolver a DP. Além disso, são fatores de risco para DP, metais como ferro, cobre, mercúrio e manganês (Tanner e col., 1989; Barbeau e col., 1985; Rybicki e col., 1993; Ngim e Devathasan, 1989; Gorell e col., 1997; Goldstein e Czapski 1986; Gerlach e col., 1994; Kawanishi, 1995; McMillan, 1999) e solventes como tetraclorido de carbono, fluoralcano com nitrometano, N-hexano e descarte de petróleo, além de resinas plásticas, de epóxi, colas e tintas (Melamed e Lavy, 1977; Sandyk e Gillman, 1984; Pezzoli e col., 1989; Tetud e col., 1994; Uitti e col., 1994; Chaturvedi e col., 1995; Pezzoli e col., 2000; Pezzoli e col., 1990; Tuckwell e col., 1992). Essa associação parece existir porque esses metais determinam aumento do estresse oxidativo e alguns desses solventes são neurotóxicos.

Existem também trabalhos que sugerem que dietas com excesso de gordura saturada seriam fator de risco para o surgimento da DP, pelo aumento do estresse oxidativo (Logroscino e col., 1996; Anderson e col., 1999; Tanner e col., 2002). A carne vermelha também é considerada um fator de risco, devido à alta quantidade de ferro e hemina, que determinariam, também, aumento do estresse oxidativo (Coimbra e Junqueira, 2003). Esses fatores podem explicar porque há maior incidência de DP entre os habitantes de Buenos Aires, onde o consumo de carne vermelha é tradicionalmente alto (Tanner e col., 2002).

3.8. Tratamentos para a Doença de Parkinson

3.8.1. Tratamentos sintomáticos

As modificações fisiológicas principais da DP parecem relativamente bem descritas: trata-se de uma degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, determinando uma redução da dopamina no estriado, estrutura para qual aqueles neurônios se projetam (ver acima). Essa interpretação levou à introdução de um tratamento por reposição dopaminérgica e, de fato, a maioria dos pacientes com DP responde muito bem a esse tratamento. No entanto, a dopamina não ultrapassa a barreira hemato-encefálica após a administração por via oral; assim, utiliza-se seu precursor, a levodopa, que é capaz de chegar ao tecido nervoso. A administração de inibidores de descarboxilase extra-cerebral, como a carbidopa, inibem a conversão de levodopa em dopamina antes de atravessar a barreira hemato-encefálica, determinando então uma maior eficácia da droga e redução dos efeitos colaterais periféricos, como náuseas e alterações cardiovasculares. A estratégia de combinar levodopa e carbidopa consiste em uma terapia sintomática com grande eficiência e

aplicabilidade, sendo assim, o “tratamento” mais utilizado para a DP, mesmo se tratando de uma abordagem apenas sintomática.

Todos os sintomas são reduzidos após a administração levodopa, sendo que a bradicinesia é o mais sensível, seguido pela rigidez e pelo tremor. Os pacientes com DP são muito sensíveis a levodopa, uma vez que com a redução progressiva da dopamina no estriado decorrente da DP há aumento do número de receptores dopaminérgicos nessa estrutura, provocando respostas intensas, mesmo com doses reduzidas.

A eficiência da terapia por levodopa é maior que a de agonistas dopaminérgicos, mesmo considerando a facilidade de ultrapassar a barreira hemato-encefálica, pois a levodopa é capaz de formar os diferentes subtipos de dopamina, assim como é precursora de noradrenalina, que também encontra-se reduzida na DP (Fahn e col., 1971).

O uso continuado de levodopa, no entanto, origina alguns problemas, como pronunciamento dos sintomas quando os níveis do medicamento estão baixos – o fenômeno “wearing-off” (Marsden e Parkes, 1977). Isso ocorre porque a normalização dos níveis de dopamina através da medicação determina a restauração do número normal de receptores dopaminérgicos no estriado, que pode ser interpretada como uma “dependência” à levodopa. O uso prolongado da levodopa leva ao desenvolvimento de discinesias, que são movimentos involuntários, homólogos aos observados na doença de Huntington – os pacientes podem passar abruptamente do estado com discinesias para imobilidade, conhecido como fenômeno “on-off” (Marsden e Parkes, 1977).

Na tentativa de buscar novas terapias sintomáticas, foram desenvolvidas drogas que determinam níveis sustentados de estimulação dopaminérgica, como o Sinemet CR, de levodopa e carbidopa e agonistas dopaminérgicos como ramipexol (Mirapex), além de inibidores do metabolismo de dopamina, como o entacapone e tolcapone (Tasmar), selegilina (Deprenyl, Eldepryl) e rasagilina (Azilect) (Pezzoli e col., 1994; Adler e col., 1997; Gottwald e col., 1997).

3.8.2. Intervenções cirúrgicas

A neurocirurgia estereotáxica, introduzida no início dos anos 1950, substituída pelo uso da levodopa, recentemente voltou a ser utilizada, principalmente pela melhora das técnicas, como o uso de microeletrodos para acertar os alvos com maior exatidão e realização de lesões discretas. A lesão mais adotada atualmente é a da porção posteroventral do globo

pálido interno (Lang e col 1999), que está excessivamente ativo em razão da perda dopaminérgica no estriado, e que após a cirurgia determina redução principalmente do tremor e da rigidez, e também redução das discinesias induzidas pela levodopa – um efeito não previsto no modelo de funcionamento dos gânglios da base. A lesão do tálamo motor também é efetiva para redução do tremor, o que também não é previsto pelo modelo. No entanto, apenas pacientes resistentes a drogas ou altamente incapacitados por discinesias são submetidos a este tipo de intervenção. Uma alternativa, desde que sejam solucionados os problemas técnicos, econômicos e logísticos, é a estimulação encefálica profunda por alta frequência, que leva a inativação temporária de estruturas como o núcleo subtalâmico, anormalmente ativos na DP, que determinam redução dos tremores (Limousin e col., 1995; Hubble e col., 1996).

3.8.3. Terapia gênica

A terapia gênica tem se mostrado eficiente para o tratamento da DP em modelos animais (Cao e col., 1995; Fan e col., 1998); porém, ainda não há estabilidade e regulação da expressão gênica nem vetores virais suficientemente seguros. Existe a possibilidade de terapia por fatores neurotróficos, substâncias endógenas que regulam a sobrevivência e diferenciação neuronal e estimulam o reparo neuronal após injúrias. De fato, estudos envolvendo os modelos animais da DP, como ratos lesados por 6-OHDA e MPTP, indicaram que a administração de fatores neurotróficos pode ser bastante eficiente para o tratamento da DP (Steiner e col., 1997; Constantini e col., 1998).

3.8.4. Riboflavina e eliminação da carne vermelha da dieta

O tratamento proposto recentemente por Coimbra e Junqueira (2003), que consiste na administração de altas doses de riboflavina e eliminação da carne vermelha da dieta, pretende combater possíveis causas da DP. Segundo o modelo desses autores, a DP seria causada pelos altos níveis de Fe^{2+} citossólico e do radical $(\text{OH})^-$, que nos neurônios dopaminérgicos, reage com a dopamina, gerando a potente neurotoxina 6(OH)DA. Os altos níveis de Fe^{2+} e $(\text{OH})^-$ se devem à inativação inadequada da hemina, toxina liberada durante a digestão da carne vermelha. A inativação da hemina é realizada por complexo enzimático dependente de flavina adenina nucleotídeo (FAD) e flavina mononucleotídeo (FMN), substâncias derivadas da riboflavina, esta última que apresenta difícil absorção pelos pacientes com DP. A aplicação

desse tratamento determina a retirada da hemina e a normalização dos níveis plasmáticos de riboflavina, possivelmente determinando a inibição dos processos neurodegenerativos em curso relacionados à DP, possibilitando recuperação das funções motoras. Alternativamente, pode-se hipotetizar que as células afetadas na DP não degenerem rapidamente, havendo um período durante o qual a remoção do insulto neurotóxico causador da degeneração permita sua recuperação. Uma descrição mais pormenorizada desse tratamento será apresentada na Parte II – “Doença de Parkinson: efeito da riboflavina associada à dieta sem carne vermelha na aquisição e desempenho de tarefa que envolve memória implícita”.

3.9. Progressão da Doença de Parkinson

A progressão da DP parece associada a um aumento nos prejuízos de memória. O trabalho clássico de Knowlton e col. (1996) sustenta essa interpretação, pela taxa de acertos em sua tarefa de classificação probabilística ser menor nos pacientes que apresentavam sintomas severos em relação aos pacientes com sintomas leves. Assim, a progressão da doença estaria associada a aumento no prejuízo nessa tarefa de memória implícita. Interessantemente, esse mesmo trabalho mostra que os pacientes com prejuízos leves e severos apresentam desempenho idêntico em tarefa de memória declarativa. Vale ressaltar que os autores utilizaram a escala de Hoehn e Yahr (1967) como critério para classificar os pacientes com sintomas leves e severos, apesar de os próprios autores da escala nunca terem presumido ou sugerido que sua escala retratasse progressão (Goetz e col., 2004). O uso da escala de Hoehn e Yahr (1967) para avaliar progressão ocorre justamente devido à inexistência de um método dedicado a esse propósito.

Outros autores também propuseram que estágios avançados da escalada de Hoehn e Yahr (1967) estivessem associados a maiores prejuízos cognitivos. Perretta e col. (2005) também encontraram prejuízo crescente na tarefa de classificação probabilística, sem prejuízo em tarefas de memória explícita e, adicionalmente, que pacientes com DP severa apresentavam prejuízos em funções executivas, avaliados pelo Stroop Test e Wisconsin Card Sorting Test.

Se de fato a DP envolve essencialmente um prejuízo da memória implícita, sua progressão deve se caracterizar por prejuízos paulatinamente mais severos em tarefas cujo desempenho dependam do funcionamento desse tipo de memória. Uma descrição mais pormenorizada sobre escalas de classificação como a de Hoehn e Yahr (1967) e a utilização

do desempenho em tarefas que envolvem memória implícita como critério de classificação será feita na Parte I – “Aquisição e desempenho de habilidade motora e a classificação da progressão da Doença de Parkinson”.

4. Objetivos

É amplamente aceita a interpretação de que memória implícita encontra-se prejudicada em pacientes com DP. No entanto, há falta de métodos de avaliação da progressão da DP baseados nesta interpretação. No presente trabalho estudaremos um método de avaliação da progressão da DP baseado em uma tarefa de memória implícita. Além disso, aplicaremos esse método para avaliação do tratamento por riboflavina e eliminação da carne vermelha da dieta. Assim, os objetivos do presente trabalho são (1) estudar uma possível estratégia de avaliação da progressão da DP envolvendo aquisição e desempenho em uma tarefa de memória implícita de natureza percepto-motora e (2) avaliar se o tratamento por riboflavina associado a dieta sem carne vermelha determina regressão da doença no que se refere a aquisição e desempenho dessa tarefa.

Parte I - Aquisição e desempenho de habilidade motora e a classificação da progressão da Doença de Parkinson

1. Resumo

Objetivo: Avaliar se o desempenho de pacientes com DP em tarefas que avaliam percepção, ação, manipulação e retenção temporária de informações, desempenho motor e aquisição de habilidade motora corresponde a classificação pela escala de Hoehn e Yahr (1967) (HY) e ao índice desenvolvido do presente trabalho, o Índice de Progressão da Doença de Parkinson (IPDP), baseado em desempenho motor e aquisição de habilidade motora.

Desenho Experimental: Pacientes com a DP tiveram seus desempenhos em tarefas de tempo de reação serial de oposição de dedos, tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás” mensurados. Posteriormente, a latência dos movimentos e a taxa de aprendizagem na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos foram tratados matematicamente com o propósito de criar um índice de progressão da DP. Em seguida, os pacientes foram reagrupados em função da pontuação nesse índice e também em função dos estágios na escala de HY e tiveram seus desempenhos nas diferentes tarefas comparados.

Principais Medidas: (1) Classificação pela escala de HY; (2) Desempenho na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos (em que o índice IPDP foi baseado); e (3) Desempenho em testes neuropsicológicos clássicos: tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás”.

Resultados: Enquanto o IPDP revelou plena compatibilidade com o desempenho dos pacientes nas diferentes tarefas utilizadas, a classificação pela escala de Hoehn e Yahr apresentou incongruências com esse desempenho.

Conclusão: Medidas de aquisição de habilidade motora e desempenho motor parecem indicadores mais seguros para a classificação da progressão da DP. O desenvolvimento de uma escala de classificação baseada em medidas dessa natureza contribuirá indiscutivelmente para avaliar o grau e a progressão dos prejuízos ao longo da evolução da doença de Parkinson. Ao propor o IPDP o presente estudo representa uma contribuição nesse sentido.

Palavras-chave: Classificação; Progressão; Aquisição de Habilidade motora; Desempenho Motor; Doença de Parkinson.

2. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é considerada um distúrbio crônico, de progressão lenta, associado à perda progressiva das células dopaminérgicas na substância negra *pars compacta* no mesencéfalo e alterações em outras regiões do tronco encefálico. Os sintomas característicos são aumento da rigidez nas extremidades e tronco, descoordenação motora, lentidão dos movimentos e desequilíbrio (Marsden, 1989; Willemsen 2000). Dificuldades para adquirir novas habilidades perceptuo-motoras e para desempenhar habilidades previamente treinadas são características importantes dessa doença (Knowlton e col., 1996; Pascual-Leone e col., 1993; Allain e col., 1995; Roncacci e col., 1996).

2.1. Escalas de avaliação da Doença de Parkinson

Existem pelo menos duas escalas amplamente utilizadas (Mitchell e col., 2000) para sintetizar os sintomas motores em pacientes com a DP: a escala de Hoehn e Yahr (ou Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease), descrita em 1967, e a escala UPDRS – Unified Parkinson Disease Rating Scale (Fahn e col., 1987). Essas escalas são aplicadas na classificação clínica de pacientes, com o objetivo de categorizá-los em estágios de progressão da doença, como critério de inclusão/exclusão e agrupamento e em pesquisas científicas (Perretta e col., 2005; Koenig e col., 1999; Krebs e col., 2000; Laforce e Doyon, 2002) ou eficácia de tratamentos e progressão da doença (Coimbra e Junqueira, 2003; Goetz e col., 2000; Triggs e col., 1996; Alves e col., 2005; Jankovic e Hunter, 2002), e até mesmo como referência padronizada para testar novas escalas de progressão da doença (Ramaker e col., 2002; Schrag e col., 2000; Jenkinson e col., 1997; Reynolds e Montgomery, 1987; Qutubuddin e col., 2005).

A escala de Hoehn e Yahr (1967) é de aplicação rápida e fácil (Geminiani e col., 1991), baseada em prejuízos motores, como tremor e equilíbrio, e nas incapacidades funcionais do paciente (Diamond e Markham, 1983). É um método objetivo, isto é, com pequena influência do avaliador.

Os prejuízos e incapacidades motoras podem ser classificados em 5 estágios que avaliam qual o potencial comprometimento no nível de independência do paciente: doença unilateral (estágio 1), bilateral sem dificuldades de equilíbrio (estágio 2), instabilidade postural (estágio 3), perda da independência física (estágio 4), e restrição à cadeira de rodas e leito (estágio 5). Por outro lado, a escala UPDRS classifica o paciente através de questionários

que envolvem elementos (I) intelectuais e de humor, (II) atividades da vida diária e (III) desempenho motor; um total de 199 pontos (199 representa total incapacidade). A parte III, que avalia desempenho motor, apresenta também um questionário de observação de fala, expressão facial, tremor, rigidez e bradicinesia. Apesar de bem mais completa que a escala de HY, a escala UPDRS tem como aspectos negativos a demora na aplicação (o questionário a ser respondido é bastante longo) e uma grande subjetividade, que se evidencia pelas pontuações distintas dadas por diferentes avaliadores para os mesmos pacientes (Rabey e col., 1997). Em razão desses aspectos negativos, é comum a utilização da escala de HY em detrimento da UPDRS por pesquisadores e clínicos (Müller e col., 2000; Coimbra e Junqueira, 2003).

2.2. A escala de Hoehn e Yahr (1967) e a progressão da Doença de Parkinson

A escala de HY foi criada para descrever as disfunções clínicas da DP, combinando incapacidades funcionais (impacto da doença no paciente) e prejuízos (sinais objetivos), admitindo que esses fatores refletem a severidade geral nas disfunções na DP. Seus autores, no entanto, nunca presumiram ou sugeriram que os pacientes iniciavam a DP no estágio 1 e progrediam sequencialmente até o estágio 5 (Goetz e col., 2004). Assim, muitas das freqüentes aplicações dessa escala deveriam ser feitas levando em conta suas limitações (ver compilação por Goetz e col., 2004).

A escala de HY atribui grande importância para prejuízos posturais e pouca importância para a progressão das incapacidades e prejuízos motores, também não medindo diretamente prejuízos não motores como o declínio cognitivo. Mais ainda, a utilização de dois elementos distintos de avaliação, prejuízos e incapacidades funcionais, insere potencial ambigüidade; por exemplo, um paciente com pronunciada bradicinesia e tremor unilateral na mão dominante, classificado como estágio 1, tem incapacidade funcional maior que paciente com bradicinesia e tremor bilateral leve, classificado como estágio 2. Assim, a unilateralidade da bradicinesia e tremor, que teoricamente trariam uma incapacidade funcional menor que quando bilateral, pode ser extremamente mais incapacitante quando o tremor e a bradicinesia forem severos, indicando uma incompatibilidade entre os critérios propostos. Da mesma forma, a escala também não é adequada para avaliar desempenho motor uma vez que é fortemente influenciada pelo grau de independência do paciente, que é fortemente influenciado por fatores externos à DP. Assim, a escala de HY potencialmente não se aplica a

avaliar a progressão da DP, e provavelmente suas limitações dificultariam a observação de mudanças sutis em razão do avanço da doença ou tratamentos. Essa limitação da escala de HY em informar de que forma ocorre a progressão da DP associada à necessidade atual de avaliar essa progressão e também eventuais processos decorrentes de tratamentos torna urgente a necessidade de escalas mais confiáveis para esses fins. Potencialmente, o desenvolvimento de uma escala com a característica de avaliar progressão irá na direção de avaliar o comprometimento motor associado à DP e deverá, idealmente, estar de acordo com avaliações que reflitam comprometimentos cognitivos conhecidos.

Os pacientes com DP participantes do presente trabalho tiveram seu desempenho mensurado em tarefas de tempo de reação simples, “vai-não-vai”, “1-atrás” e tempo de reação serial de oposição de dedos, que avaliam percepção, ação, manipulação e retenção temporária de informações, além de desempenho motor e aquisição de habilidades motoras (ver Massaro, 1975). Admite-se que essas tarefas permitem avaliar o grau de comprometimento em função do distanciamento do desempenho médio normal. De fato, pacientes em estágios mais avançados da DP apresentam maior distanciamento do desempenho médio normal (Warabi e col., 1986; Laforce e Doyon, 2002; Levin e col., 1991; Huber e col., 1989; Krebs e col., 2001).

2.3. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi avaliar qual a congruência entre o desempenho de pacientes com DP nas tarefas de tempo de reação simples, “vai-não-vai”, “1-atrás” e tempo de reação serial de oposição de dedos e seus escores na escala de HY e no IPDP, desenvolvido a partir do desempenho na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, que permite mensurar a aquisição de habilidade motora em condições distintas.

3. Métodos

3.1. Voluntários envolvidos no estudo

Participaram do estudo dezessete pacientes (média $\pm$ desvio padrão da média, 64,1 $\pm$ 2,4 anos de idade), sendo sete mulheres e dez homens com DP diagnosticada por neurologista experiente. O diagnóstico inicial foi realizado 2,4 $\pm$ 0,6 anos antes. Todos os pacientes eram capazes de ficar em pé e andar sem assistência. Os pacientes foram classificados pela escala de Hoehn e Yahr (1967) e, em seguida, submetidos à uma série única de avaliações

neuropsicológicas, de cerca de uma hora de duração, que consistiu em tarefas de tempo de reação simples, “vai-não-vai”, “1-atrás” e tempo de reação serial de oposição de dedos. Os voluntários não estavam sob efeito de medicação dopaminérgica, não apresentavam outras doenças neurológicas além da DP e eram capazes de compreender e realizar as tarefas.

3.1. Tarefas empregadas

3.1.1. Tarefa tempo de reação serial de oposição de dedos

Para avaliar a aquisição de habilidade motora e o nível de desempenho motor dos pacientes, foi utilizada a tarefa tempo de reação serial de oposição de dedos. A tarefa, realizada nos moldes propostos por Nissen e Bullemer (1987), substituindo-se a resposta motora dada em quatro botões por quatro oposições de dedos possíveis, de modo a ressaltar a resposta motora (Figura 1.1).

Figura 1.1. Representação esquemática de uma tentativa: através de um sistema computacional, um estímulo é apresentado em uma de 4 possíveis posições na tela de um computador e o paciente deve por o dedo correspondente ao local onde o estímulo foi apresentado. É registrado o intervalo de tempo entre a apresentação de um estímulo visual até a realização do movimento requerido.

Os voluntários foram instruídos a tocar o polegar nos demais dedos associados a quatro posições, da esquerda à direita, correspondentes aos dedos mínimo, anelar, médio e indicador da mão direita. Cada dedo foi conectado a um sistema computadorizado que permitiu a medida do tempo de contato entre os dedos, intervalo de tempo entre a apresentação da instrução e o toque e os erros. O estímulo era um “X” que era mostrado em uma das quatro posições da tela; o voluntário deveria então tocar o dedo correspondente no polegar. O tempo de reação desde o aparecimento do estímulo até o toque do dedo correto foi medido. Quando a resposta correta era dada, o estímulo desaparecia e, 200 ms depois, o

estímulo seguinte era requerido. Se um dedo incorreto fosse tocado, o erro era registrado e o estímulo permanecia na tela, até o momento em que resposta correta fosse executada. Após 16 tentativas, o voluntário era informado sobre seu tempo de reação médio e número de erros a cada 48 toques.

Os voluntários realizaram um total de 480 tentativas, correspondendo a 480 toques, divididas em 5 blocos de 96 tentativas cada. No primeiro e quinto blocos, a sequência de posições em que os estímulos foram apresentados era aleatória (A1 e A2). No segundo, terceiro e quarto blocos (R1, R2 e R3), as posições em que os estímulos foram apresentados seguiam uma sequência que se repetia a cada 8 toques (repetição serial das posições 14132423).

A tarefa de tempo de reação serial envolve duas funções cognitivas implícitas: a aprendizagem de associações entre estímulos específicos e respostas motoras, que denominamos aquisição percepto-motora, e a aprendizagem de sequências. A aprendizagem de sequências envolve a aquisição de relações abstratas (Reed e Johnson, 1994), aparentemente através de um processo essencialmente implícito pelo menos nas fases iniciais da aquisição (Nissen e Bullemer, 1987; Seger, 1994). A tarefa de tempo de reação serial permite quantificar separadamente a aquisição percepto-motora e a aprendizagem da sequência. A redução nos tempos de reação que ocorre no início do treinamento, ou seja, no primeiro bloco com sequência aleatória e nos blocos com sequência repetitiva, se deve a aquisição percepto-motora e a aprendizagem da sequência. O aumento nos tempos de reação observados na transição da sequência repetitiva para a sequência aleatória reflete a aprendizagem da sequência. A redução dos tempos de reação com o treinamento com sequência repetitiva e o aumento dos tempos de reação na transição para sequência aleatória podem ocorrer na ausência de conhecimento explícito sobre a repetição. Estudos preliminares de nosso laboratório envolvendo essa tarefa (Pavão e col., 2004), com adultos jovens saudáveis, mostraram que ela permite acompanhar a evolução da aquisição de conhecimento implícito relacionado à habilidade percepto-motora e também à antecipação da sequência repetitiva (ver Figura 1.2).

Figura 1.2. Tempo de reação em função dos blocos de tentativas representando o desempenho de grupo de voluntários adultos jovens normais na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos (modificado de Pavão e col., 2004). Primeiro e quinto blocos (A1 e A2) com sequência aleatória, e o segundo, terceiro e quarto blocos (R1, R2 e R3) com sequência repetitiva.

3.1.2. Tarefas neuropsicológicas

Mensurou-se o tempo de resposta e número de erros nas tarefas (1) de tempo de reação simples, que avalia a detecção de um estímulo até o disparar uma resposta motora previamente programada, envolvendo pressionar um botão de um “mouse” (Figura 1.3A), (2) de tempo de reação “vai-não-vai”, em que o voluntário deveria “ir” (pressionar o botão do “mouse”) quando o estímulo fosse “A” ou “a”, e deveria “não ir” quando o estímulo fosse “B”, “b”, “C” ou “c”; assim, essa tarefa avalia adicionalmente a tomada de decisão entre disparar ou não um programa motor (Figura 1.3B) e (3) “1-atrás”, em que o voluntário deveria pressionar o botão apenas se o estímulo apresentado fosse o mesmo que o estímulo imediatamente antes (ressaltando que uma mesma letra, maiúscula ou minúscula, por exemplo “A” e “a”, eram consideradas o mesmo estímulo); assim, essa tarefa avalia funções executivas, pela dependência de memória operacional para manipulação e retenção temporária de informações, uma vez que o voluntário deveria memorizar estímulos, compará-los e descartá-los no momento que novos estímulos fossem apresentados (Figura 1.3C).

Figura 1.3. Esquema representativo das tarefas tempo de reação simples (A), “vai-não-vai” (B) e “1-atrás” (C).

Na tarefa tempo de reação simples, o voluntário deveria responder todas as vezes que o estímulo fosse apresentado; assim, a taxa de acertos é dada pela razão entre número tentativas respondidas pelo total de tentativas (respondidas ou não). Na tarefa “vai-não-vai” e “1-atrás”, o voluntário poderia acertar de duas maneiras: (1) apertar quando o estímulo fosse alvo (acerto ativo) ou (2) não apertar quando o estímulo não fosse alvo (acerto passivo); assim, a taxa de acertos é dada pela razão entre número de tentativas com acertos (ativos ou passivos) pelo total de tentativas. Há também a taxa de acertos ativos, que consiste na razão entre o número de tentativas em que houve resposta quando o alvo foi apresentado pelo total de tentativas em que o alvo foi apresentado. Em razão de que na tarefa de tempo de reação simples o voluntário deve sempre responder ativamente, a taxa de acertos ativos é sempre de 100%, assim, a taxa de acertos só foi representada para as tarefas “vai-não-vai” e “1-atrás”.

3.2. Índice de Progressão da Doença de Parkinson (IPDP)

O índice de progressão da doença de Parkinson foi desenvolvido com base no desempenho dos pacientes na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos. O primeiro passo foi ajustar uma curva semi-logarítmica aos pontos que representam a mediana do tempo de reação de cada um dos blocos, e também determinar a equação que define essa curva (Figura 1.4). Foram utilizados apenas os quatro primeiros blocos (A1, R1, R2 e R3) para isolar qualquer fonte de variabilidade decorrente da retirada da sequência repetitiva (bloco A2).

Figura 1.4. Desempenho de um dos voluntários (à esquerda) e curva semi-logarítmica ajustada com a função que a define (à direita).

O valor do “a”, da função “ $y = a \cdot \ln(x) + b$ ” se refere à inclinação da curva, que está associada a taxa de aprendizagem, isto é, a capacidade de melhorar seu desempenho na tarefa. Uma vez definido o valor da inclinação da curva (“a”), este foi relativizado e foi obtido o índice “CA” (capacidade de aprender) pela função “ $CA = -\ln(-a) - 0,4$ ”. Os valores de “CA” foram normalizados para o intervalo entre “0” e “-6”, este último que é próximo ao valor de estabilidade da função. Assim, valores de “CA” menores do que “-6” tiveram o valor “-6” atribuído; valores de “CA” não definidos (“a” maior ou igual a zero, por exemplo, quando há incapacidade de aprender) tiveram o valor “0” atribuído. A curva com os limites está representada na Figura 1.5.

Figura 1.5. Inclinação da curva (o valor “a” da função semi-logarítmica) em função da capacidade de aprender (“CA”).

Outro aspecto importante para definir o índice é o nível de desempenho (“ND”), que é um valor relativizado da média dos tempos médios dos blocos 1 a 4 (“latência”), pela função “ $ND = 3 \cdot LN(\text{latência}) - 25$ ”. À pontuação “ND” atribuiu-se a mesma importância da pontuação “CA”; assim, os valores de “ND” também estão no intervalo entre “-6” e “0”. Valores de “ND” menores do que “-6” tiveram o valor “-6” atribuído; valores de “ND” menores que “0” tiveram o valor “0” atribuído. A curva com os limites está representada na Figura 1.6.

Figura 1.6. Tempo de reação médio (o valor “latência”) em função do nível de desempenho (“ND”).

O passo seguinte foi definir um valor único, que associasse “CA” e “ND”, o que foi feito pela equação “ $IPDP = 12 + CA + ND$ ”. Os valores de “a”, “latência”, “CA”, “ND” e “IPDP” foram definidos para cada um dos voluntários, e os resultados estão representados na Tabela 1.1.

Tabela 1.1. Informações sobre os voluntários incluindo gênero (f = feminino, m = masculino), idade, escolaridade e classificação pela escala de HY. Os voluntários, em função do seu desempenho, foram agrupados em três terços: inferior, médio e superior, segundo os critérios empregados (“CA” e “ND”).

# volunt.	gênero	idade (anos)	escolaridade (anos)	escore HY	a (incl. 1-4)	CA	latência (média 1-4)	ND	escore IPDP	agrupamento pelo escore no IPDP	HY do agrupamento (média ± erro padrão)
1	f	45	11	1	-440,5	-6,5	899,4	-4,6	0,9	terço inferior (melhor desempenho) IPDP<3,0	1,50 ± 0,34
3	f	63	11	2	-213,0	-5,8	966,3	-4,4	1,9		
12	f	62	9	1	-531,1	-6,7	1464,3	-3,1	2,2		
9	m	72	11	3	-337,0	-6,2	1327,8	-3,4	2,4		
16	m	70	11	1	-387,0	-6,4	1439,2	-3,2	2,5		
15	f	67	4	1	-226,6	-5,8	1341,3	-3,4	2,8		
2	m	75	15	3	-306,0	-6,1	1834,3	-2,5	3,4	terço médio (desempenho intermediário) 3,0<IPDP<5,0	2,17 ± 0,40
6	m	47	15	1	-30,8	-3,8	897,8	-4,6	3,6		
8	f	63	15	3	-100,8	-5,0	1547,8	-3,0	4,0		
13	f	61	14	2	-107,0	-5,1	1580,5	-2,9	4,0		
4	m	54	11	1	-43,0	-4,2	1270,4	-3,6	4,3		
10	m	81	15	3	-64,0	-4,6	1613,7	-2,8	4,6		
11	f	72	15	3	65,2	0,0	1251,9	-3,6	8,4	terço superior (pior desempenho) IPDP>5,0	2,60 ± 0,24
7	f	61	15	3	57,4	0,0	1648,9	-2,8	9,2		
5	f	56	2	3	703,5	0,0	2590,6	-1,4	10,6		
17	f	75	3	2	350,9	0,0	2796,6	-1,2	10,8		
14	m	66	2	2	42,2	0,0	3360,1	-0,6	11,4		

3.3. Análises dos Resultados

Os grupos foram organizados tendo por critério o escore da escala HY ou o IPDP criado, denominados então grupos HY=1, HY=2 ou HY=3 ou grupos IPDP<3, 3<IPDP<5 ou IDPD>5, conforme o índice adotado para a composição dos grupos. As variáveis dependentes tempo de reação e número de erros da tarefa de tempo de reação serial foram analisados utilizando teste de análise de variância (ANOVA), tendo escore (3) e bloco (5) como variáveis independentes. As variáveis dependentes tempo de reação, taxa de acerto e taxa de acerto em tentativas ativas das tarefas tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás” foram analisados por ANOVA, utilizando escore (3) como variável independente. Para aplicar os testes estatísticos aos valores percentuais de taxa de acerto e taxa de acertos ativos foi realizada correção pela fórmula $\arccos(\sqrt{\text{valor}/100}) \cdot (360/2 \cdot \pi)$. Análises Post-hoc envolveram o teste de comparações múltiplas “Tukey honest significant difference”.

4. Resultados

A representação gráfica dos resultados foi expressa como mediana $\pm$ erro padrão dos tempos de reação, número de erros, taxa de acerto ou taxa de acerto em tentativas ativas.

4.1. Desempenho dos pacientes agrupados pelos escores da escala de Hoehn e Yahr (1967)

A Figura 1.7A mostra a média dos tempos de reação e a Figura 1.7B a média do número de erros, em cada um dos blocos da tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, executada pelos pacientes com DP, agrupados pelos escores da escala de Hoehn e Yahr (1967).

Figura 1.7. Desempenho dos pacientes com DP na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos agrupados conforme classificação pela escala de Hoehn e Yahr (1967) em relação ao (A) tempo de reação e (B) número de erros.

Em relação aos tempos de reação (Figura 1.7A), a ANOVA revelou a existência de diferenças significantes em relação ao fator grupo ($F(2,7635)=391,32$; $p<0,0001$) e bloco ($F(4,7635)=7,18$; $p<0,0001$); há também diferenças significantes em relação à interação grupo x bloco ($F(8,7635)=3,05$; $p=0,0020$), o que indica que os grupos se comportam diferentemente em função dos blocos, isto é, há diferenças entre as inclinações das curvas. Um dos elementos mais interessantes nesses resultados é que nenhum dos grupos de pacientes se beneficia da seqüência repetitiva, diferentemente dos voluntários saudáveis (ver Figura 1.2). Isso pode ser evidenciado pelo fato de que, independente da classificação pela escala HY, os pacientes com DP não apresentam prejuízo pela retirada da seqüência, na passagem do bloco R3 para o A2 (grupo HY=1, $p=1,00$; HY=2, $p=0,89$; HY=3, $p=0,54$). As diferenças entre os grupos reflete uma incompatibilidade entre a classificação clínica de HY e o desempenho refletido nos tempos de reação nesta tarefa, uma vez que o grupo com classificação HY=2 exibe respostas mais lentas que o grupo com classificação HY=3 ($p<0,01$). A diferença entre as inclinações evidencia taxas de aprendizagem distintas entre os grupos; o grupo HY=1 melhora o desempenho significativamente do bloco A1 para R1 ($p<0,01$), no entanto não há melhora adicional significante; os grupos HY=2 e HY=3 não apresentam melhora significante ao longo dos blocos.

Em relação ao número de erros (Figura 1.7B), a ANOVA revelou diferenças significantes em relação ao fator grupo ($F(2,70)=23,45$; $p<0,0001$), e ausência de efeitos significantes em relação ao fator bloco ($F(4,70)=0,14$; $p=0,9665$) e na interação grupo x bloco ($F(4,70)=0,14$; $p=0,9665$). Não houve incompatibilidade entre a classificação de HY e o desempenho refletido pelo número de erros, uma vez que o grupo com maior número de erros é aquele cuja classificação é HY=3, que difere dos demais grupos ($p<0,01$) com classificação HY=1 e HY=2; além disso, estes últimos grupos não diferiram entre si ($p=0,49$).

A Figura 1.8 mostra o desempenho dos paciente com DP agrupados pelos escores na escala HY conforme expressos pelos parâmetros (A) tempo de reação, (B) taxa de acertos e (C) taxa de acertos em tentativas ativas nas tarefas de tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás”.

Figura 1.8. Desempenho dos pacientes com DP agrupados conforme classificação pela escala de Hoehn e Yahr (1967) em relação ao (A) tempo de reação, (B) taxa de acertos e (C) taxa de acertos em tentativas ativas nas tarefas de tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás”.

A ANOVA revelou existência de diferenças significantes entre os tempos de reação dos grupos na tarefa de tempo de reação simples ($F(2,584)=21,09$; $p<0,0001$) e na tarefa “vai-

não-vai” ($F(2,831)=33,61$; $p<0,0001$); já na tarefa “1-atrás” não houve diferenças significantes entre os grupos ($F(2,691)=1,43$; $p<0,2399$) (Figura 1.8A). Análises post hoc mostraram que os únicos desempenhos diferentes são o do grupo em estágio HY=2 em relação aos demais, na tarefa de tempo de reação simples (HY=1 difere de HY=2, $p<0,01$; HY=2 difere de HY=3, $p<0,01$; HY=1 não difere de HY=3, $p=0,98$) e na tarefa “vai-não-vai” (HY=1 difere de HY=2, $p<0,01$; HY=2 difere de HY=3, $p<0,01$; HY=1 não difere de HY=3, $p=0,87$). Assim como já observado na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, há uma incongruência entre a classificação clínica de HY e o desempenho, uma vez que o grupo em estágio HY=2 é mais lento que o grupo em estágio HY=3.

Em relação à taxa de acertos (Figura 1.8B), a ANOVA também detectou a existência de diferenças significantes no fator grupo nas tarefas de tempo de reação simples ($F(2,82)=14,02$; $p<0,0001$) e “1-atrás” ($F(2,82)=4,29$; $p<0,0170$), mas não na tarefa “vai-não-vai” ($F(2,82)=1,54$; $p=0,2206$). A Figura 1.8B ilustra que o grupo em estágio HY=2 exibe menor quantidade de acertos que os demais grupos na tarefa de tempo de reação simples (HY=1 difere de HY=2, $p<0,01$; HY=2 difere de HY=3, $p<0,01$; HY=1 não difere de HY=3, $p=0,61$) e “1-atrás” (HY=1 difere de HY=2, $p=0,02$; HY=2 tende a diferir de HY=3, $p=0,06$; HY=1 não difere de HY=3, $p=0,77$), novamente evidenciando a incompatibilidade entre a classificação clínica de HY e o desempenho nessa tarefa, uma vez que o grupo em estágio HY=2 exibe menor quantidade de acertos em relação ao grupo em estágio HY=3.

Em relação à taxa de acertos em tentativas ativas (Figura 1.8C), é possível observar que os grupos também diferem significativamente na tarefa “vai-não-vai” ($F(2,82)=7,33$; $p<0,0012$) e “1-atrás” ($F(2,82)=3,63$; $p<0,0309$). O grupo de classificação HY=2 exibe menor quantidade de acertos que os demais grupo nas tentativas ativas, tanto na tarefa “vai-não-vai” (HY=1 difere de HY=2, $p<0,01$; HY=2 difere de HY=3, $p=0,01$; HY=1 não difere de HY=3, $p=0,84$), como na tarefa “1-atrás” (HY=1 difere de HY=2, $p=0,03$; HY=2 tende a diferir de HY=3, $p=0,07$; HY=1 não difere de HY=3, $p=0,90$), mais uma vez evidenciando a incompatibilidade entre a classificação clínica de HY e o desempenho nessas tarefas, uma vez que o grupo em estágio HY=2 exibe menor quantidade de respostas ativas corretas em relação os grupo em estágio HY=3.

Assim, dadas as diversas inconsistências entre a classificação clínica de HY e o desempenho dos pacientes nessas diferentes tarefas, realizou-se uma tentativa de determinar

se o índice proposto neste trabalho apresenta maior compatibilidade (ver Métodos, item 3.2 – Índice de Progressão da Doença de Parkinson (IPDP)).

4.2. Desempenho dos pacientes agrupados pelos escores do IPDP

Após desenvolvido o IPDP, o primeiro passo foi verificar sua coerência interna, por meio da avaliação dos pacientes agrupados em função dos escores nesse índice na tarefa cujo desempenho deu origem ao mesmo, isto é, a tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos. Parece mandatório que serão encontradas diferenças entre os grupos subdivididos em função dos diferentes IPDPs, em relação às latências médias e taxas de aprendizagem.

A Figura 1.9 mostra a média (A) dos tempos de reação e (B) do número de erros na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos dos pacientes agrupados conforme a pontuação no IPDP, considerando os terços superior ($IPDP > 5,0$), médio ($3,0 < IPDP < 5,0$) e inferior ($IPDP < 3,0$).

Figura 1.9. Desempenho dos pacientes com DP na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos em termos do (A) tempo de reação e (B) número de erros agrupados em função do IPDP, considerando os terços superior (IPDP>5,0), médio (3,0<IPDP<5,0) e inferior (IPDP<3,0).

Em relação ao tempo de reação (Figura 1.9A), a ANOVA revelou a existência de diferenças significantes em relação ao fator grupo ($F(2,7635)=716,81$; $p<0,0001$) e bloco ($F(4,7635)=6,96$; $p<0,0001$), e em relação à interação grupo x bloco ($F(8,7635)=11,06$; $p<0,0001$). Novamente, observa-se que nenhum dos grupos apresenta benefício pela repetição da sequência, uma vez que não há prejuízo de desempenho na transição do bloco R3 para o bloco A2 em qualquer dos grupos (grupo IPDP<3,0, $p=1,00$; 3,0<IPDP<5,0, $p=0,66$; IPDP>5,0, $p=0,78$); assim, a mudança no critério de agrupamento dos pacientes não alterou esse aspecto dos resultados, indicando sua consistência. Como esperado, o IPDP parece compatível com o desempenho nessa tarefa motora, uma vez que os grupos são todos

diferentes entre si ($p>0,01$), e o grupo terço inferior é o mais rápido, o grupo terço médio exibe desempenho intermediário e grupo terço superior é o mais lento. Além disso, há diferença entre os grupos em relação às taxas de aprendizagem; o grupo terço inferior apresenta a maior delas, enquanto o grupo terço superior não apresenta melhora no desempenho ao longo do treinamento, chegando a apresentar um desempenho inferior nos blocos R2 e R3 em relação ao A1 ($p=0,05$ e $p>0,01$, respectivamente).

Em relação ao número de erros (Figura 1.9B), a ANOVA revelou a existência de diferenças significantes entre os grupos ($F(2,70)=9,63$; $p=0,0002$), e ausência de diferenças significantes em relação ao fator bloco ($F(4,70)=0,12$; $p=0,9758$) e em relação a interação entre os fatores grupo x bloco ($F(8,70)=0,19$; $p=0,9913$). Assim, o IPDP parece compatível com o desempenho em relação ao número de erros, uma vez que o grupo com melhor desempenho é o que exibe menor índice de progressão da doença em relação aos demais grupos ($p<0,01$), e que os grupos do terço médio e superior exibem desempenho similar ($p=0,90$).

Poder-se-ia questionar que a adequação do IPDP em expressar a progressão da DP pois a tarefa de tempo de reação serial de oposições de dedos deu origem ao índice e, nesse sentido, poderia corresponder a um resultado falso positivo. Isto é, que essa análise não seria mais que uma redundância, importante apenas para averiguar sua coerência interna. Nesse contexto, resolveu-se avaliar também o desempenho em outras tarefas cuja natureza é diferente daquela que gerou o IPDP. Por essa razão, foi avaliado o desempenho dos pacientes agrupados conforme a pontuação no IPDP, considerando os terços superior ($IDPD>5,0$), médio ($3,0<IDPD<5,0$) e inferior ($IDPD<3,0$), em termos de (A) tempo de reação, (B) taxa de acertos e (C) taxa de acertos em tentativas ativas nas tarefas de tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás”. Os resultados estão compilados na Figura 1.10.

Figura 1.10. Desempenho em relação ao (A) tempo de reação, (B) taxa de acertos e (C) taxa de acertos em tentativas ativas nas tarefas de tempo de reação simples, vai-não-vai e 1-atrás dos pacientes com DP agrupados conforme classificação pelo IPDP, considerando os terços superior (IPDP>5,0), médio (3,0<IPDP<5,0) e inferior (IPDP<3,0).

Em relação ao tempo de reação (Figura 1.10A), a ANOVA revelou ausência de diferenças significativas entre os grupo organizados pelos escores do IPDP na tarefa de tempo de reação simples ($F(2,584)=0,45$; $p=0,6397$) e “1-atrás” ($F(2,691)=2,22$; $p=0,1095$); diferentemente, a ANOVA revelou uma diferença significativa entre os grupos na tarefa “vai-não-vai” ($F(2,831)=15,20$; $p<0,0001$): o grupo $IDPD>5,0$ é mais lento que os demais ($IDPD<3,0$ difere de $IDPD>5,0$, $p<0,01$; $3,0<IDPD<5,0$ difere de $IDPD>5,0$, $p<0,01$; $IDPD<3,0$ não difere de $3,0<IDPD<5,0$, $p=0,51$). Assim, não existe qualquer incoerência entre a classificação pelo IPDP e o desempenho nessas tarefas.

Em relação à taxa de acertos (Figura 1.10B), a ANOVA revelou diferenças significantes entre os grupo na tarefa de tempo de reação simples ($F(2,82)=6,51$; $p=0,0024$) e uma tendência à diferença entre os grupos na tarefa “1-atrás” ($F(2,82)=2,90$; $p=0,0605$), sem efeito de grupo na tarefa “vai-não-vai” ($F(2,82)=0,49$; $p=0,6165$). Na tarefa de tempo de reação simples, o grupo $IDPD>5,0$ apresentou a menor taxa de acertos, diferindo significativamente do grupo terço intermediário ($3,0<IDPD<5,0$) ($p<0,01$) mas não do grupo terço inferior ($IDPD<3,0$) ($p=0,41$); o grupo terço inferior ($IDPD<3,0$) não difere do grupo terço intermediário ($3,0<IDPD<5,0$) ($p=0,054$), apesar deste resultado ser marginalmente significativo. Na tarefa “1-atrás”, o grupo $IDPD>5,0$ apresenta a menor taxa de acertos, com tendência à diferença do grupo terço inferior ($IDPD<3,0$) ($p=0,053$) mas não do grupo terço intermediário ($3,0<IDPD<5,0$) ($p=0,21$); o grupo terço inferior ($IDPD<3,0$) não difere do grupo terço intermediário ($3,0<IDPD<5,0$) ($p=0,76$). Dessa forma, novamente não evidenciando incompatibilidade entre a classificação pelo novo índice e o desempenho nessas tarefas.

Em relação à taxa de acertos em tentativas ativas (Figura 1.10C), a ANOVA revelou ausência de diferença significativa entre os grupo na tarefa “vai-não-vai” ($F(2,82)=2,54$; $p=0,0852$). Por outro lado, a ANOVA revelou diferenças significantes entre os grupos na tarefa “1-atrás” ($F(2,82)=7,18$; $p=0,0013$); o grupo $IDPD<3,0$ exibe maior taxa de acertos ativos que os demais grupos ($IDPD<3,0$ difere de $3,0<IDPD<5,0$, $p=0,01$; $IDPD<3,0$ difere de $IDPD>5,0$, $p<0,01$; $3,0<IDPD<5,0$ não difere de $IDPD>5,0$, $p=0,97$), mais uma vez evidenciando a total compatibilidade entre a classificação pelo novo índice e o desempenho nessa tarefa.

5. Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram que o Índice de Progressão da Doença de Parkinson (IPDP) aqui proposto é congruente com o desempenho dos pacientes na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás” (Figura 1.9 e 1.10). Diferentemente, observou-se que grupos organizados em função dos escores na escala HY produziu resultados inconsistentes com os desempenhos encontrados nessas mesmas tarefas, uma vez que os escores da escala de HY não estão associados com a progressão dos prejuízos (Figuras 1.7 e 1.8).

A análise do desempenho dos pacientes focalizando (1) a possível melhora decorrente do treinamento na tarefa, expressa pela inclinação da curva de desempenho, e (2) o desempenho *per se*, ou seja, a capacidade de executar movimentos rápidos, permitiu o avaliar a existência de uma consistência entre o desempenho de pacientes em diferentes estágios de progressão. Os resultados mostraram a existência de uma coerência, ao menos, interna. Assim, pareceu razoável testar o IPDP em relação a avaliação em outras tarefas, que testam funções cognitivas distintas e aparentemente afetadas na DP. Adicionalmente, o desempenho dos pacientes nessas tarefas foi confrontado com os escores da escala de HY, para avaliar esse indicador.

O uso desta abordagem é crítico para avaliar qual é, de fato, a possibilidade de descrever um critério de classificação capaz de expressar a progressão da DP. Ao menos em tese esta possibilidade existe, uma vez que os comprometimentos de memória implícita e memória operacional parecem ser consistentes com o desenvolvimento da DP (Knowlton e col., 1996; Perretta e col., 2005). Assim, parte-se do pressuposto de que deve haver uma coerência entre prejuízos de memória e progressão da DP e os indexadores; isto é, que haveria uma perda progressiva da autonomia dos pacientes associado ao desenvolvimento da doença e o valor do indexador.

Os resultados envolvendo a escala de HY mostrou incongruências expresso na ausência de linearidade; o grupo HY=2 apresenta desempenho inferior ao dos demais grupos em relação ao tempo de reação na tarefa de oposição de dedos (Figura 1.7A), tempo de reação na tarefa tempo de reação simples (Figura 1.8A), taxa de acertos na tarefa tempo de reação simples (Figura 1.8B), e taxa de acertos ativa na tarefa vai-não-vai e 1-atrás (Figura 1.8C).

Apesar da escala de HY ser considerada uma das medidas melhor estabelecidas de funções motoras e realização de atividades diárias em pacientes com DP (Hoehn, 1992; van

Hilten e col., 1994), ser considerada eficiente para avaliações físicas e funcionais e ter sido adotada extensivamente para a classificação de pacientes com DP (Owen e col., 1993; Knowlton e col., 1996; Müller e col., 2000; Swainson e col., 2000; Alves e col., 2005; Perretta e col., 2000), essa ferramenta não parece permitir avaliar objetivamente prejuízos e melhoras sutis presentes nos testes aqui utilizados (tempo de reação simples, vai-não-vai e 1-atrás). O fato da escala de HY não representar a progressão dos prejuízos da DP não pode trazer tanta estranheza, uma vez que os autores nunca presumiram ou sugeriram que a sua escala retratasse a progressão da doença (Goetz e col., 2004). Apesar disso, a escala de HY é extensivamente aplicada com esse objetivo (Coimbra e Junqueira, 2003; Müller e col., 2000; Alves e col., 2005; Knowlton e col., 1996; Perretta e col., 2005; Owen e col., 1993; Swainson e col., 2000).

Uma interpretação alternativa é que não haja de fato uma consistência entre o desenvolvimento da DP e os prejuízos das funções de memória, o que permitiria explicar a inconsistência encontrada.

A escala de HY vem sendo empregada em estudos envolvendo a classificação clínica dos pacientes, sem testar (mesmo que indiretamente) sua funcionalidade. Também estudos envolvendo a avaliação de outros tipos de prejuízos ao longo do desenvolvimento da DP empregam esse instrumento. Assim, surpreende que suas limitações não tenham sido previamente reveladas. Por outro lado, é comum que os autores façam o uso de categorizações secundárias, o que revela implicitamente essas limitações. Knowlton e col. (1996), por exemplo, apesar de se basearem na escala de HY, classificaram pacientes com DP em apenas dois grupos: sintomas leves ($HY \leq 2$) e sintomas severos ($HY \geq 3$) e observaram uma consistência entre os prejuízos em uma tarefa de classificação probabilística, que envolve memória implícita, e a classificação a partir do uso de HY. Apesar de ser um uso com possíveis críticas, os autores observaram que os pacientes $HY \geq 3$ apresentaram desempenho inferior ao de pacientes $HY \leq 2$ na tarefa de memória implícita, pois de fato existe uma relação grupal entre os escores da escala de HY e medidas de desempenho em tarefas de memória implícita, como o IPDP, desenvolvido no presente estudo, também foi capaz de detectar (ver Tabela 1.1 – agrupamento pelos escores no IPDP e HY desses agrupamentos). Adler e col. (1995), Bassotti e col. (2000), e Perretta e col. (2005), também utilizaram categorizações secundárias dos escores da escala de HY, de modo similar ao adotado por Knowlton e col. (1996), o que possivelmente possibilitou observar consistência na escala.

Outros trabalhos, como Coimbra e Junqueira (2003) acompanharam pacientes com DP submetidos a um tratamento, analisando-os em diferentes momentos pela escala de HY, modificada pelas categorias representadas em valores percentuais; os autores observaram aumento da independência funcional desses pacientes submetidos ao tratamento e concluíram que ocorreu uma regressão da DP, evidenciada pela regressão dos escores dos pacientes na escala de HY modificada. Parece interessante avaliar se esse mesmo padrão de resultados é observado com o uso de uma escala mais consistente para a avaliação da progressão da doença, como é o caso do IPDP.

O uso de uma escala desta natureza seria de grande valia, uma vez que as medidas de desempenho motor e habilidade motora expressas nesse índice parecem capazes de explicar coerentemente um grande número de comportamentos. No entanto, apesar de provavelmente mostrar progressão em relação à sua origem, no desempenho na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, por medidas de tempo (Figura 1.9A), e de ser capaz, também, de avaliar progressão em relação ao número de erros nessa mesma tarefa (Figura 1.9B), assim como de apresentar linearidade em relação às demais tarefas aplicadas, tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás”, nos parâmetros de tempo de reação, taxa de acertos e taxa de acertos ativos (Figura 1.10 A, B e C), é importante ressaltar que o uso do IPDP traz sérias limitações na reavaliação, uma vez que a curva de aprendizado teria comportamento bastante distintos em um novo teste.

O fato de não haver uma relação consistente entre a escala de HY e o desempenho dos pacientes nos testes aqui aplicados ressalta o fato desta escala avaliar, fundamentalmente, a independência do paciente, mas não quer dizer que não exista relação entre a independência funcional dos pacientes e seu desempenho nas tarefas aqui utilizadas. É possível notar isto quando se compara os escores médios da escala de HY com os agrupamentos pelo IPDP (Tabela 1.1). Assim, a escala HY não mantém uma relação estrita com os desempenhos nas diferentes tarefas aqui empregadas, mas parece existir uma relação genérica relativamente boa, ou seja, apesar de cada categoria da escala não ser um bom indicador do desempenho esperado, de maneira geral ela tende a ser consistente, com melhores desempenhos para os pacientes mais independentes e piores para aqueles menos independentes.

Goetz e col. (2004) ressaltam que a escala HY se baseia na associação entre medidas distintas (prejuízos e incapacidades funcionais) não apresentando uma linearidade necessária para que fosse um bom avaliador de progressão da DP. De fato, os resultados do presente

trabalho confirmam essa assertiva. Esta limitação não parece existir no IPDP, pois trata-se de uma medida de prejuízo motor (desempenho e aquisição de habilidade), que permite inferir a severidade da DP a partir dos prejuízos de memória implícita, sem que a pontuação seja influenciada pela avaliação subjetiva de capacidades funcionais. Pontuações altas refletem prejuízo direto no desempenho e aquisição de habilidades motoras, e prejuízo global, pelo menos no que se refere a percepção, ação, tomada de decisão, manipulação e retenção temporária de informações. O índice parece detectar modificações sutis, com pontuação contínua (não categórica), que reflete a progressão da DP pelo distanciamento do desempenho médio normal.

Novos estudos, considerando a resposta a levodopa e progressão da doença em pacientes avaliados em diversas sessões, são também necessários para confirmar a compatibilidade entre o índice e estes elementos. Dentre as limitações para a utilização da tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos para medir desempenho motor e aquisição de habilidade motora, citamos a avaliação poder ser feita apenas uma vez; se uma segunda avaliação fosse feita, muito provavelmente a taxa de aprendizagem seria pouco informativa, em razão de envolver experiências prévias. Além disso, há necessidade de um sistema computacional para avaliar os pacientes. Uma alternativa interessante seria tentar encontrar avaliações clínicas clássicas que se correlacionem com a classificação por esse novo índice; um passo inicial seria confrontar a pontuação de pacientes com DP no exame motor da escala UDPRS – é possível que as medidas que envolvam execução motora (como toque de dedos, levantamento da cadeira, estabilidade e caminhada) apresentem congruência. Além disso, assim como a escala de HY e UPDRS, as variáveis avaliadas (principalmente a latência do movimento) estão bastante suscetíveis a prejuízos causados por outras doenças de idosos, como artrite, diabetes etc.

6. Conclusão

O desempenho de pacientes com DP em tarefas que avaliam percepção, ação, manipulação e retenção temporária de informações e aprendizagem motora não é previsto pela escala de Hoehn e Yahr (1967), mostrando que essa escala, amplamente aceita, apresenta limitações, provavelmente dadas pela sua proposta de avaliação de independência. Dessa forma, sua aplicação deve ser cautelosa em particular em estudos envolvendo progressão ou

regressão da doença. Nesse sentido, sua utilização em estudos clínicos ou experimentais como critério para balanceamento de grupos deve levar em consideração a possibilidade de que voluntários classificados no mesmo estágio podem ser diferentes entre si. Diferentemente, o IPDP descrito no presente estudo, baseado na capacidade de adquirir habilidade motora e no desempenho motor, medidos pela tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, apresentou coerência com todas as medidas usadas aqui. Assim, medidas de aquisição de habilidades motoras e desempenho motor parecem indicadores apropriados para a classificação da DP e, portanto, o desenvolvimento de escala de classificação baseada nessas medidas pode contribuir substancialmente para avaliar a progressão e reabilitação na doença de Parkinson.

Parte II – Doença de Parkinson: efeito da riboflavina associada à dieta sem carne vermelha na aquisição e desempenho de tarefa que envolve memória implícita

1. Resumo

Objetivo: Este estudo investigou os efeitos do tratamento baseado na administração de riboflavina associada a uma dieta sem carne vermelha e aplicação de breve psicoterapia em pacientes com a doença de Parkinson (modificado de Coimbra e Junqueira, 2003) sobre a aquisição e o desempenho em uma tarefa que envolve memória implícita.

Desenho Experimental: Um grupo de pacientes com Doença de Parkinson (DP) sem medicação sintomática no momento da avaliação, submetido ao tratamento (ingestão de 30mg riboflavina a cada 8 horas, dieta sem carne vermelha e psicoterapia breve para a redução do estresse emocional) foi comparado a um grupo equivalente de pacientes não expostos a este tratamento. Ambos os grupos foram avaliados em uma tarefa de tempo de reação serial de oposição dos dedos, antes e depois do tratamento de um dos grupos.

Principais Medidas: Tempos de reação e a acurácia da resposta na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos.

Resultados: Os pacientes com a DP submetidos ao tratamento, exibiram em relação ao grupo controle, (1) recuperação da capacidade de aprender seqüências, (2) menor quantidade de erros e (3) aumento nos tempos de reação.

Conclusão: Os resultados são intrigantes, pois alguns parâmetros sugerem que houve melhora substancial após o tratamento enquanto outros parâmetros sugerem que houve uma piora. Assim, esses resultados estimulam a realização de uma avaliação mais pormenorizada dos efeitos desse tratamento nos prejuízos associados à doença de Parkinson.

Palavras-chave: riboflavina; aquisição de habilidade motora; desempenho motor; Doença de Parkinson; memória implícita; tempo de reação serial de oposição de dedos.

2. Introdução

A Doença de Parkinson é caracterizada por prejuízos motores como a bradicinesia, tremores, instabilidade postural e alterações na marcha (para revisão ver Rao e col., 2003).

Essa doença é caracterizada neuropatologicamente pela presença de inclusões citoplasmáticas denominadas de corpúsculos de Lewy e pela redução do número de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta*. O diagnóstico da DP se dá pela detecção de sintomas motores, geralmente acompanhados por prejuízos neurovegetativos, cognitivos e psiquiátricos (Agid, 1989).

As causas da Doença de Parkinson (DP) não são bem definidas. Nos últimos anos o conhecimento sobre as alterações neuropatológicas e neuroquímicas associados a essa doença cresceu bastante, assim como o entendimento sobre os mecanismos de morte celular. Existem evidências de que a DP possa ser causada por estresse oxidativo, através da ação de seus produtos metabólicos, que contribuiriam para morte neuronal (Parker e col., 1989; Cassarino e Bennett, 1999). Assim, foram desenvolvidos tratamentos que evitariam esse processo, como a administração de rasagilina que, além de inibir o metabolismo de dopamina, tem efeito anti-apoptótico (Maruyama e col., 2002), assim como o tratamento pela administração de altas doses de riboflavina associada a eliminação da carne vermelha da dieta (Coimbra e Junqueira, 2003).

Estudo realizado por Coimbra e Junqueira (2003) relatou “níveis anormais de riboflavina em 31 pacientes com DP avaliados em seqüência” e que “a administração oral de riboflavina (30 mg a cada 8h) associada à medicação sintomática usual e a eliminação total da carne vermelha da dieta [...] normalizou os níveis de riboflavina após 1 mês [...] e que todos os 19 pacientes tratados que completaram 6 meses de tratamento exibiram melhora na capacidade motora, medida pela escala modificada de Hoehn e Yahr (1967), nos primeiros 3 meses de tratamento e que 5, de 19, pacientes continuaram a melhorar no intervalo entre os 3 e 6 meses”.

Os autores interpretaram que a efetividade do tratamento seria decorrente do fato da DP ter como um de suas possíveis causas, altos níveis de Fe^{2+} citossólico e do radical $(OH)^{\cdot}$, os quais agiriam nos neurônios dopaminérgicos, reagindo com a dopamina para a geração da potente neurotoxina 6(OH)DA (6-hidroxi-dopamina). Segundo essa interpretação, altos níveis de Fe^{2+} e $(OH)^{\cdot}$ seriam decorrentes de uma inativação inadequada da hemina, toxina resultante da digestão da carne vermelha, que deveria ser realizada por complexos enzimáticos dependentes de FAD e FMN, substâncias derivadas da riboflavina e que teriam difícil absorção pelos pacientes (para detalhes ver Coimbra e Junqueira, 2003).

A aplicação do tratamento como proposto por Coimbra e Junqueira (2003) determinaria a inibição dos processos neurodegenerativos em curso relacionados à DP, possibilitando mudanças plásticas regenerativas. Alternativamente, pode-se hipotetizar que as células afetadas na DP não degeneram rapidamente, havendo um período durante o qual a remoção do insulto neurotóxico causador da degeneração permita sua recuperação; ou seja, é possível que a redução dos sintomas motores associada à aplicação desse tratamento ocorra uma vez que é possível que os processos de morte celular “em curso” interfira na funcionalidade dos neurônios, mas que os mesmo ainda estejam vivos, e o tratamento reverteria esse processo, retomando a funcionalidade desses neurônios, contribuindo para a melhora.

Assim, Coimbra e Junqueira (2003) defendem que esse tratamento é voltado para a causa da DP; no entanto, há controvérsias sobre se o tratamento induz, de fato, melhora. O tratamento usual para DP continua sendo a administração de levodopa, um precursor de dopamina, que se restringe a reduzir os sintomas da doença. Ferraz e col. (2004), discutindo o trabalho de Coimbra e Junqueira (2003), apresentaram duas críticas principais: (1) que o método de avaliação aplicado, uma escala de Hoehn e Yahr (1967) modificada que utiliza medidas em porcentagem, é inadequado e (2) que trata-se de um trabalho que não controlou o efeito placebo. Em relação a esta última crítica, Coimbra e Junqueira (2004) justificaram o uso de experimentos sem placebo com base em aspectos éticos, pela possibilidade de agravamento permanente dos prejuízos neurológicos pela não correção dos níveis de riboflavina, reduzidos nos pacientes com DP; e que os efeitos de melhora na função motora não poderiam ser entendidos como efeito placebo, uma vez que as melhoras são constantes e permanecem por longos períodos, estando, portanto, associadas ao tratamento aplicado. No entanto, a primeira crítica permanece, uma vez que a escala de Hoehn e Yahr (1967) não se aplica à avaliação da progressão da DP, como discutido por Goetz e col. (2004) e em nosso estudo (ver Parte I).

No presente trabalho foi utilizada uma tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos visando avaliar os efeitos do tratamento na progressão da doença. Esse método é, potencialmente, um indicador para o prejuízo global na DP, uma vez que permite avaliar a aquisição de habilidade e desempenho motores e correlaciona-se com prejuízos em tarefas de percepção, ação, tomada de decisão, manipulação e retenção temporária de informações, além de permitir a observação de mudanças sutis em seu desempenho (ver Parte I).

Assim, estudamos sistematicamente a aquisição e o desempenho de habilidade motora através da tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, que parece sensível à progressão da doença, em grupos de pacientes com DP confirmada, para avaliar os efeitos do tratamento pela administração de riboflavina associada à eliminação da carne vermelha da dieta (Coimbra e Junqueira, 2003).

3. Métodos

3.1. Voluntários envolvidos no estudo

Participaram do presente estudo 21 pacientes com $66,7 \pm 2,0$ anos de idade, com DP confirmada, cujo diagnóstico inicial foi realizado $4,8 \pm 0,8$ anos antes, que não estavam sob efeito de medicação dopaminérgica nos momentos de avaliação, que não apresentavam outras doenças neurológicas além da DP e que eram capazes de ficar de pé, andar sem assistência, compreender e realizar as tarefas aplicadas. Após uma consulta inicial, os pacientes tiveram seu desempenho inicial avaliado antes do engajamento no tratamento por riboflavina (ver adiante); eles foram reavaliados uma semana após a avaliação inicial (grupo controle) ou após 3 meses de tratamento (grupo tratado). Informações sobre os voluntários envolvidos no trabalho são apresentados na Tabela 2.1.

Tabela 2.1. Informações sobre os pacientes participantes do estudo, incluindo gênero (f = feminino, m = masculino), idade, escolaridade, destreza manual (d = direito, e = esquerdo), lado mais afetado, tempo do diagnóstico e grupo em que está inserido.

# voluntário	gênero	idade	escolaridade (anos)	destreza manual	lado mais afetado	tempo diagnóstico(anos)	Grupo
1	f	73	1	d	?	3	Tratado
2	f	77	4	d	d	10	Tratado
3	m	67	4	d	?	0,5	Tratado
4	m	56	12	c	e	0	Tratado
5	m	76	4	d	e	5	Tratado
6	f	82	4	d	e	5	Tratado
7	m	55	15	d	d	3,5	Tratado
8	f	67	11	d	d	10	Tratado
9	m	55	11	d	d	10	Tratado
10	f	63	4	d	d	0,5	Tratado
11	f	64	8	d	e	4,5	Tratado
12	f	69	6	d	e	10	Tratado
13	m	66	12	d	e	?	Tratado
14	f	72	4	d	d	7	Controle
15	f	55	9	d	e	10	Controle
16	f	76	14	d	e	4	Controle
17	m	48	16	d	e	2	Controle
18	f	82	4	d	e	0,5	Controle
19	m	67	9	c	d	3	Controle
20	m	65	11	d	d	0,5	Controle
21	m	65	10	d	e	7	Controle

3.2. Grupos

Todos voluntários que participaram deste estudo foram efetivamente submetidos ao tratamento; assim, não foi incluído um grupo para avaliar a possibilidade de ocorrência de efeito placebo. Todos os pacientes foram avaliados em duas sessões. A primeira sessão, tanto para o grupo controle como para o grupo tratado, foi realizada logo após a primeira consulta. A segunda sessão, para o grupo controle, foi realizada uma semana após à primeira avaliação, antes de ser iniciado o tratamento. Para o grupo tratado, a segunda sessão foi realizada ao final de 3 meses de tratamento; é importante ressaltar que, no trabalho de Coimbra e Junqueira (2003), 3 meses foi o intervalo de tempo em que foram observados as mudanças mais evidentes. O grupo tratado foi composto por 13 voluntários, enquanto o grupo controle foi composto por 8 voluntários.

3.3. Tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos

Para avaliar os prejuízos associados à DP e as mudanças possivelmente ocasionadas pelo tratamento, foi utilizada uma tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos. Na tarefa original, desenvolvida por Nissen e Bullemer (1987), os voluntários deveriam apertar botões específicos de acordo com os símbolos que apareciam em posições específicas que designavam, cada uma, o toque de um botão correspondente a um dedo pré-determinado. No presente teste, foram utilizados estímulos visuais no monitor de um computador, aos quais o voluntário devia fazer oposições entre o polegar e os demais dedos (Figura 2.1).

Figura 2.1. Representação esquemática de uma tentativa: através de um sistema computacional, um estímulo é apresentado em uma de 4 possíveis posições na tela de um computador e o paciente deve por o dedo correspondente ao local onde o estímulo foi apresentado. É registrado o intervalo de tempo entre a apresentação de um estímulo visual até a realização do movimento requerido.

O experimento como um todo é constituído por 480 tentativas. Em cada uma das tentativas os voluntários deveria tocar o polegar da mão direita a um dos quatro dedos da mesma mão, seguindo indicação dada a partir da apresentação da localização de um “X” em uma de quatro possíveis posições na tela. Cada posição referia-se ao toque de um dos dedos no polegar: da esquerda à direita, dedo mínimo (1), anelar (2), médio (3) e indicador (4).

Cada dedo foi individualmente conectado a um sistema computadorizado que permitiu a medida do seu contato com o polegar, intervalos de tempo e eventuais erros. O tempo de reação desde a apresentação do estímulo até o toque com o dedo correto foi medido. Quando a resposta correta era dada, o estímulo desaparecia e, 200 ms depois, o estímulo seguinte era apresentado. Se um dedo incorreto fosse tocado, o erro era registrado e o estímulo permanecia na tela, até o momento em que resposta correta fosse executada. A cada 16 tentativas o

voluntário era informado sobre seu tempo de reação e erros. O esquema de uma tentativa está representado na Figura 2.1.

O total de 480 tentativas, que correspondem a 480 toques, foi dividido em duas sessões, uma de 32 tentativas correspondente à avaliação inicial e outra de 448 tentativas realizada uma semana após a primeira sessão, ou após 3 meses de tratamento, de acordo com o grupo. Assim dois grupos foram estabelecidos:

- Grupo tratado: 13 voluntários, sendo 6 homens e 7 mulheres, com $66,9 \pm 2,4$ anos de idade, $7,4 \pm 1,2$ anos de escolaridade e diagnóstico determinado há $5,2 \pm 1,1$ anos. Realizaram a primeira sessão após a primeira consulta, antes de iniciar o tratamento e a segunda sessão após 3 meses de tratamento.
- Grupo não tratado: 8 voluntários, sendo 4 homens e 4 mulheres, com $66,3 \pm 3,9$ anos de idade, $9,6 \pm 1,5$ anos de escolaridade e diagnóstico determinado há $4,3 \pm 1,2$ anos. Realizaram a primeira sessão após a primeira consulta e a segunda sessão após uma semana; finalizando as avaliações sem receber o tratamento.

A primeira sessão consistiu de 32 tentativas em os estímulos foram apresentados numa sequência aleatória de locais e, assim, oposições. A segunda sessão consistiu de (1) 64 tentativas em que os estímulos foram apresentados em sequência aleatória de locais seguida por (2) 288 tentativas em que os estímulos foram apresentados numa sequência repetitiva de locais, com a apresentação de uma série de oposições que se repete a cada 8 tentativas (repetição da sequência de movimentos 14132423) e outras (3) 96 tentativas em que a sequência de locais foi aleatória. Cada conjunto de 32 tentativas foi tratado como um bloco. Os movimentos eram realizados em séries de 16 tentativas; no entanto, foi eliminada a primeira tentativa de cada uma das séries, para reduzir a variabilidade nos tempos de reação; assim, um bloco de 32 tentativas teve apenas 30 tentativas efetivamente avaliadas. O número de tentativas de cada uma das sessões e suas respectivas organizações em sequência aleatória ou repetitiva está representada na Tabela 2.2. A sessão em que os blocos foram realizados, assim como o número e a natureza da sequência de oposições que os constituíam estão representados na Tabela 2.2.

Tabela 2.2. Sessões 1 (antes de qualquer manipulação) e 2 (após 1 semana sem tratamento – grupo controle; ou 12 semanas de tratamento – grupo tratado), número de oposições e natureza da sequência de oposições para cada um dos blocos do teste.

Sessão	Bloco	Número de oposições	Natureza da sequência de oposições
1	A1(1)	30	Aleatória
2	A1(2)	30	Aleatória
	A1(3)	30	Aleatória
	R1(1)	30	Repetitiva
	R1(2)	30	Repetitiva
	R1(3)	30	Repetitiva
	R2(1)	30	Repetitiva
	R2(2)	30	Repetitiva
	R2(3)	30	Repetitiva
	R3(1)	30	Repetitiva
	R3(2)	30	Repetitiva
	R3(3)	30	Repetitiva
	A2(1)	30	Aleatória
	A2(2)	30	Aleatória
	A2(3)	30	Aleatória

Na sequência aleatória, o voluntário poderia se beneficiar da aquisição de uma habilidade percepto-motora; nesse caso, a habilidade de perceber a posição do estímulo e prontamente responder com o toque de dedo apropriado; na sequência repetitiva, o voluntário poderia se beneficiar adicionalmente da repetição, antecipando a sequência. Assim, foi possível avaliar a habilidade de executar os movimentos e sua melhora ao longo do treinamento da tarefa, permitindo avaliar a elaboração de programas motores.

Estudos prévios envolvendo voluntários jovens normais nessa tarefa (Pavão e col., 2004) mostraram que ela permite avaliar a aquisição de conhecimento implícito tanto relacionado à habilidade percepto-motora quanto relacionada à repetição da sequência. Além de informar sobre o desempenho motor e a aquisição de habilidade motora, esse método mostrou-se informativo também em relação aos prejuízos globais da DP; o índice baseado no desempenho nessa tarefa é congruente com o desempenho em tarefas de percepção, ação, tomada de decisão, manipulação e retenção temporária de informações (ver Parte I)

3.4. Análise dos resultados

Os dados foram expressos como média $\pm$ erro padrão dos tempos de reação. Os resultados foram comparados usando o teste de análise de variância (ANOVA) tendo grupo (tratado e controle) e bloco (15, sendo o primeiro na sessão 1 e os demais na sessão 2, todos analisados conjuntamente) como variáveis independentes. O tempo de reação e número de

erros foram analisados em ANOVAs independentes. Análises post-hoc envolveram o teste de comparações múltiplas “Tukey honest significant difference”. A sessão em que os blocos foram realizados, assim como o número e a natureza da sequência de oposições que os constituíam estão representados na Tabela 2.2.

4. Resultados

A Figura 2.2 mostra a média dos tempos de reação na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos dos 13 voluntários do grupo tratado e dos 8 voluntários do grupo controle.

Figura 2.2. Desempenho em termos de tempo de reação na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos dos voluntários dos grupos tratado (pontos pretos) e controle (pontos brancos). Os blocos com sequência aleatória estão representados pela letra A e blocos com sequência repetitiva estão representados com a letra R.

Em relação aos tempos de reação, a ANOVA revelou efeito de tratamento ($F(1,9420)=17,31$; $p<0,0001$), bloco ($F(14,9420)=28,07$; $p<0,001$) e tratamento X bloco ($F(14,9420)=2,43$; $p=0,0020$).

Uma análise de comparações múltiplas revelou que o desempenho dos dois grupos no bloco A1(1), antes de qualquer manipulação, não diferiu significativamente ($p=1,00$), o que

mostra que os grupos apresentam desempenhos iniciais equivalentes em relação aos tempos de reação antes do início do tratamento.

Os tempos de reação apresentados pelo grupo tratado no bloco A1(2) tendem a ser menores que os apresentados pelo grupo controle ($p=0,08$); além disso, o desempenho no bloco A1(2), realizado depois do tratamento, difere do desempenho no bloco A1(1) no grupo tratado ($p<0,01$) mas não no grupo controle ($p=1,00$). Isso indicaria que apesar do intervalo maior (3 meses) no grupo tratado, sua retenção da experiência original em relação ao grupo controle (1 semana) foi muito maior. Porém, aparentemente, no grupo controle adota algum tipo de estratégia que leva a melhora substancial do desempenho ao longo das tentativas com sequência aleatória, evidenciado pela sua abrupta melhora de desempenho do bloco A1(2) para o bloco A1(3) ($p=0,03$). Esse nível de desempenho é mantido pelo grupo controle até o final do experimento.

Estas observações iniciais são restritas a forma como cada grupo parece alcançar seu desempenho ótimo neste início de treinamento, já que ambos os grupos apresentam o desempenho assintótico similar nos últimos blocos com sequência repetitiva (os blocos R1(1) até R3(3) (Figura 2.2) – porém com diferença estatística quando estes blocos são avaliados isoladamente – $F(1,5652)=16,07$; $p=0,0001$). Esse quadro, porém, alterou-se quando os pacientes passaram da sequência repetitiva para a aleatória, nos blocos A2(1), A2(2) e A2(3) ($F(1,1884)=17,84$; $p<0,0001$). Assim, o desempenho em cada fase deve ser analisado separadamente, já que há parecem haver efeitos distintos em cada uma das diferentes etapas do experimento.

A passagem da sequência repetitiva para a sequência aleatória é importante para avaliar em que extensão a repetição de uma sequência foi detectada, ainda que implicitamente, pelos pacientes, favorecendo agora o desempenho pela capacidade de se beneficiar da repetição; assim, é conveniente analisar os tempos de reação desempenhados nessa transição cuidadosamente, com um teste específico para essa fase do treinamento – avaliando apenas os últimos 6 blocos (R3(1) ao A2(3)). Para a observação detalhada dos efeitos aqui presentes foi utilizado um novo arranjo para a realização de uma ANOVA informando grupo (2 – tratado ou controle), natureza da sequência (2 – repetitiva ou aleatória) e blocos (3 – R3(1) a R3(3) com sequência repetitiva e A2(1) a A2(3) com sequência aleatória); a análise revelou apenas efeito de grupo ($F(1,3768)=14,11$; $p=0,0002$) e grupo x natureza da sequência ($F(1,3768)=4,60$; $p=0,0320$). O grupo controle apresenta desempenho

nos blocos R3(1) a R3(3) iguais aos dos blocos A2(1) a A1(3) ($p=0,90$); ou seja, não apresenta qualquer prejuízo pela passagem das tentativas com seqüência repetitiva para as tentativas com seqüência aleatória, sugerindo que o grupo controle não estava se beneficiando desta repetição para desempenhar a tarefa. Diferentemente, o grupo tratado apresenta aumento nos tempos de reação na passagem dos blocos R3(1) a R3(3) para os blocos A2(1) a A2(3) ($p=0,048$), sugerindo que foi capaz de se beneficiar da repetição, uma vez que na transição para seqüência aleatória houve prejuízo no desempenho.

A Figura 2.3 mostra a média dos número de erros na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos.

Figura 2.3. Desempenho, em termos de número de erros na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, dos voluntários dos grupos tratado (pontos pretos) e controle (pontos brancos).

Em relação ao número de erros, a ANOVA revelou efeito de tratamento $F(1,285)=7,06$; $p=0,0083$) mas não de bloco ($F(14,285)=0,33$; $p=0,9899$) ou tratamento X bloco ($F(14,285)=0,34$; $p=0,9880$). O desempenho dos dois grupos no bloco A1(1), antes de qualquer manipulação, não diferiu significativamente ($p=1,00$), o que sugere que os grupos apresentam desempenhos iniciais equilibrados em relação ao número de erros.

Como observado na Figura 2.2, o grupo controle apresenta tempos de reação menores que o grupo tratado entre os blocos R1(1) e R3(3). Essa redução nos tempos de reação é acompanhada por um aumento no número de erros para o grupo não tratado ($F(1,171)=8,33$; $p=0,0044$) (Figura 2.3). Assim, é possível especular que essas diferenças no desempenho não

se devam a habilidades percepto-motora distintas entre os grupos, mas sim a diferenças nas estratégias adotadas por cada um dos grupos para o desempenho da tarefa. É possível que os voluntários do grupo controle tenham adotado uma estratégia mais agressiva que a do grupo tratado; assim, o grupo controle teria se engajado mais em responder o mais rápido possível, o que determinou um aumento no número de erros, associado a uma redução da latência. De fato, o desempenho ótimo nas medidas de tempo de reação apresentado pelo grupo controle (ver Figura 2.2), que ocorre durante as seqüências repetitivas a partir do bloco R2(2), é diretamente acompanhado por tendência de aumento no número de erros (ver Figura 2.3); esse resultado corrobora com a hipótese de que o grupo controle adotou uma estratégia mais agressiva que o grupo tratado.

A capacidade de se beneficiar da repetição da seqüência pelo grupo tratado, mas não pelo grupo controle, observável pelo prejuízo do desempenho na medida de tempo de reação na transição para seqüência aleatória (Figura 2.2) pode ser interpretada como resultante de uma estratégia menos agressiva; essa estratégia envolve um maior controle atencional que teria determinado uma maior chance de perceber e se beneficiar da repetição, sugerindo que o tratamento pode ter beneficiado as funções cognitivas dos pacientes com DP.

5. Discussão

O presente conjunto de experimentos avaliou a eficiência do tratamento baseado na administração de altas doses de riboflavina associada a eliminação da carne vermelha da dieta. Os resultados principais, mostrados nas Figuras 2.2 (desempenho em relação ao tempo de reação) e 2.3 (desempenho em relação ao número de erros), podem ser sintetizados como se segue. (1) A retenção da experiência original do grupo tratado é maior que a do grupo controle, apesar do grupo tratado ter sido submetido à segunda sessão de testes após 3 meses da avaliação pré-tratamento, enquanto o grupo controle foi submetido à segunda sessão de testes 1 semana depois da avaliação inicial. Esses resultados são evidenciados pelos tempos de reação no bloco A1(2); (2) o grupo controle é capaz de reduzir substancialmente seus tempos de reação já nas tentativas iniciais da segunda sessão por adotar algum tipo de estratégia no bloco A1(3), estratégia esta que parece ter sido mantida até o final do experimento; (3) os dois grupos apresentam desempenho assintótico próximo ao final do treinamento envolvendo seqüência repetitiva, no intervalo entre os blocos R3(1) a R3(3); (4)

diferentemente do grupo controle que mantém o mesmo nível de desempenho depois da transição da sequência repetitiva para sequência aleatória, o grupo tratado apresenta prejuízo de desempenho na medida de tempo de reação, sugerindo que este grupo beneficiou-se da repetição da sequência repetitiva, exibindo maior prejuízo pela sua substituição por sequência aleatória; e (5) entre os blocos R1(1) e R3(3) o grupo controle apresenta um maior número de erros que o grupo tratado, associado a menores tempos de reação, sugerindo que os pacientes deste grupo assumiram uma estratégia mais “agressiva” no desempenho da tarefa.

O tratamento parece melhorar a retenção do treino inicial. Essa retenção leva a um desempenho eficiente já nas primeiras tentativas da segunda sessão dos voluntários do grupo tratado. Por outro lado, uma vez que os voluntários do grupo controle apresentaram apenas uma pequena melhora entre a primeira e segunda sessões, ainda havia um grande potencial para melhora adicional, o que não teria ocorrido com grupo tratado (ver Figura 2.2). Assim, os voluntários do grupo controle retiveram pouco da experiência inicial, apresentando praticamente o mesmo desempenho entre a primeira sessão e o início da segunda sessão. Isso possibilitou que esses voluntários exibissem uma rápida melhora, o que permite especular que estes voluntários adotaram uma estratégia agressiva para desempenhar a tarefa com reduzidos tempos de reação, mesmo com pouco treinamento adicional. Foi possível constatar que este desempenho está associado a presença de um elevado número de erros. Já o grupo tratado foi capaz de beneficiar-se do conhecimento adquirido durante seu desempenho na segunda sessão. Congruente com a interpretação delineada acima, isto se deveu ao uso de uma estratégia mais conservadora que a adotada pelo grupo controle. Isto está de acordo com os resultados observados: tempos de reação maiores associado a menor número de erros e uma maior capacidade para detectar e beneficiar-se da sequência repetitiva, evidenciada pelo prejuízo na transição para sequência aleatória no final do experimento.

É possível, então, que o tratamento tenha determinado alterações cognitivas em razão da remoção dos insultos neurotóxicos causador dos processos neurodegenerativos em curso relacionados à DP. Em decorrência dessas alterações cognitivas, o grupo tratado teria sido capaz de detectar e beneficiar-se da sequência repetitiva, além de adotar uma estratégia mais cautelosa com pequeno número de erros e tempos de reação altos. Coimbra e Junqueira (2003) propuseram que a DP seria provocada pela ação da neurotoxina 6-hidroxi-dopamina nos neurônios dopaminérgicos, resultante do desbalanço bioquímico decorrente da absorção deficiente de riboflavina e consumo excessivo de riboflavina. O tratamento possibilitaria a

retomada da funcionalidade dos neurônios dopaminérgicos, como os da substância negra, aumentando os níveis de dopamina no estriado. Como resultado, seriam reduzidos os sintomas motores, gerando os comportamentos observados no presente experimento.

Essa provável diferença entre as estratégias adotadas pelos grupos tratado e controle pode, também, estar associada à expectativa dos voluntários quanto ao seu envolvimento no tratamento. Este efeito, denominado placebo, é conhecido em pacientes DP e permite explicar, de maneira congruente a aparente diferença de comportamentos e, possivelmente, de estratégias aqui postuladas (Colloca e col., 2004).

De acordo com esta interpretação, os voluntários do grupo tratado, pelo fato de saberem que estavam engajados no tratamento, apresentavam uma expectativa de desempenho melhorado; nesse contexto teriam adotado uma estratégia para evitar erros, mesmo que essa estratégia estivesse associada a maiores tempos de reação. Por outro lado, exibiram uma maior capacidade de detectar e aprender sobre a seqüência repetitiva.

Assim, não pode ser excluída a possibilidade de que o presente conjunto de resultados encontrados inclua um possível efeito placebo. Sabe-se que a administração de placebo em pacientes com DP leva a um aumento na quantidade de dopamina endógena no estriado (de la Fuente-Fernández e col., 2001) o que poderia ter um efeito no desempenho esperado, uma vez que é exatamente a diminuição de dopamina que parece ser o responsável principal pela geração dos prejuízos associados à DP. Estes efeitos sintomáticos são exatamente os observados quando da administração de levodopa. Seria esperado que tais efeitos de melhora sejam da mesma natureza que o encontrado quando da aplicação de outros tratamentos.

Mais ainda, pacientes com a DP parecem ser susceptíveis à presença de efeitos placebo. Colloca e col. (2004) observaram maior redução da bradicinesia quando aplicado tratamento efetivo (estimulação elétrica encefálica) com conhecimento sobre o tratamento (momento de aplicação etc.) em relação ao tratamento efetivo sem conhecimento sobre o tratamento. Isso evidenciou que há efeito placebo mesmo sem a administração de quaisquer agentes, pelo mero conhecimento, por parte do paciente, de que um tratamento efetivo estava sendo realizado. De fato, efeitos placebo são potencialmente importantes na DP, determinando parte significativa do efeito de diferentes tratamentos, sejam farmacológicos, por estimulação elétrica ou mesmo intervenção cirúrgica (de la Fuente-Fernández e col., 2006). A razão pela qual existe essa forte influência do conhecimento do tratamento na melhora do desempenho na DP ainda não está clara; no entanto, é possível que essa

particularidade seja decorrente do fato de que possivelmente o sistema dopaminérgico, associado a funções sensorio-motoras e cognitivas, está envolvido com mecanismos de recompensa ou, mais especificamente, expectativa de recompensa (de la Fuente-Fernández e col., 2001). De fato, sabe-se que a dopamina no estriado, além de sua função de controle da motricidade, tem importante papel sobre a aprendizagem de condicionamentos e que a administração de antagonistas dopaminérgicos determinam redução do valor reforçador, dificultando a aprendizagem, enquanto drogas que aumentam a função dopaminérgica exercem a resposta contrária, facilitando a aprendizagem (ver Guerra, 2006). A expectativa de recompensa, isto é, a expectativa de melhora apresentada pelo paciente com DP, pode estar associada com um aumento dos níveis de dopamina no estriado; uma maior quantidade de dopamina no estriado reduziria os sintomas motores e facilitaria a aquisição da tarefa.

Assim, a maior retenção da experiência prévia, a maior capacidade de beneficiar-se de seqüências repetitivas e a redução do número de erros (associado ao aumento nos tempos de reação) podem tanto ser decorrentes da real eficiência do tratamento por riboflavina associado à eliminação na carne da dieta e da conseqüente redução do estresse oxidativo e eliminação do insulto neurotóxico (Coimbra e Junqueira, 2003), quanto da alteração da expectativa dos pacientes, independente dos efeitos diretos almejados pelo tratamento. A presença deste possível efeito placebo é difícil de ser dissociada do real efeito preconizado da administração de altas doses de riboflavina, assim como o é para outros tratamentos (de la Fuente-Fernández e col., 2001).

Essa aparente impossibilidade de isolar o efeito placebo do efeito do tratamento exige a realização de avaliações adicionais como a utilização de metodologia com grupos tratados e não tratados, com mesmas expectativas. Uma possível estratégia é a de que os grupos tenham a expectativa de que estão sendo medicados, mas um deles receberá o tratamento ativo e o outro receberá placebo; ou seja, realizar o teste com placebo em um esquema “duplo-cego”, amplamente utilizado para avaliação de tratamentos para DP (Jankovic e Hunter, 2002; Pham e Plakogiannis, 2005). Essa estratégia aparentemente seria efetiva na identificação da possível existência de um efeito placebo; no entanto ela gera questões éticas delicadas; por exemplo, Coimbra e Junqueira (2004) afirmam que a administração de placebo em pacientes com DP que apresentam níveis anormais de riboflavina confirmados vai contra a ética médica.

Uma outra estratégia, proposta por Colloca e col. (2004), que não apresenta problemas éticos é a de que os grupos sejam instruídos de que eles podem ou não estar sendo tratados, ou

seja, sem o conhecimento do tratamento, com uma expectativa mais “negativa”, uma vez que poderiam estar recebendo o tratamento ativo ou placebo; no entanto, nessa estratégia o tratamento ativo seria aplicado em todos os voluntários. O problema é que essa estratégia não avalia o tratamento, mas sim o efeito do conhecimento, mais ainda, seria difícil manter o controle dos hábitos alimentares de pacientes que não tenham a expectativa de estar sob tratamento efetivo. Uma solução seria comparar um grupo sem conhecimento tratado por 3 meses com grupo recém engajado, sem tratamento; possivelmente o efeito placebo seria reduzido, e as diferenças entre os grupos estariam mais associadas aos efeitos do tratamento de fato. Essas estratégias, sem problemas éticos, contribuem para informar sobre a efetividade do tratamento, no entanto, é provável que apenas testes com placebo “duplo-cego”, permitam concluir de forma definitiva sobre a efetividade ou não efetividade do tratamento por riboflavina associada à dieta sem carne vermelha para pacientes com Doença de Parkinson.

Discussão Geral

O debate sobre os diferentes tipos de memória de longa duração referem-se à existência de pelo menos dois sistemas, que diferem em relação às suas funções, mecanismos de funcionamento e manifestações; são os sistemas de memória explícita e de memória implícita (ver Introdução). Pacientes com Doença de Parkinson apresentam prejuízo no sistema de memória implícita, com preservação do sistema de memória explícita (Knowlton e col., 1996; Soliveri e col., 1997; Soliveri e col., 1992; Roncacci e col., 1996; Perani e col., 1993; Pacual-Leone e col., 1993; Sprengelmeyer e col., 1995; Jackson e col., 1995). Esses efeitos estariam associados diretamente ao fato da DP ser decorrente de disfunções em regiões diretamente ligadas às funções de memória implícita. Isto se daria uma vez que a DP se caracteriza, neuropatologicamente, pela presença de inclusões citoplasmáticas denominadas de corpúsculos de Lewy e pela redução do número de neurônios dopaminérgicos na substância negra (Rao e col., 2003), alterando a atividade do estriado e regiões fundamentais para funções de memória implícita, como a aprendizagem de habilidades motoras. Esta alteração na capacidade de aprender e desempenhar adequadamente habilidades motoras parece estar ligada à sua dependência da relação sensorio-motora e, portanto, da presença de aferências corticais de áreas sensoriais de associação para o estriado (Mishkin e col., 1984; Grafton e col., 1992; Miyachi, 1997; Ghilardi e col., 2000), que estariam alteradas pela perda da influência modulatória da dopamina na atividade neuronal dos segmentos do globo pálido e núcleo subtalâmico, envolvidos na “retransmissão” das vias motoras direta e indireta. É importante ressaltar que a extensão dos prejuízos decorrentes da redução de até 80% do nível de dopamina livre nessas regiões (Wichmann e DeLong, 1996; Shannak e col., 1994; Uhl e col., 1985) fazem com que a DP possa ser caracterizada por aspectos mais abrangentes que apenas sintomas motores, geralmente acompanhados de prejuízos neurovegetativos, cognitivos e psiquiátricos (Agid, 1989).

Adicionalmente, é importante ressaltar que os prejuízos de memória implícita parecem não ser suficientes para demarcar todo o prejuízo associado à DP. Knowlton e col. (1996) discutiram que o prejuízo apresentado pelos pacientes com DP na tarefa que envolve aquisição de habilidades não motoras poderia envolver não apenas aspectos restritos a redução da dopamina no estriado mas sim prejuízos frontais. Para avaliar essa questão, Knowlton e col. (1996) aplicaram sua tarefa em pacientes frontais e observaram que o

desempenho foi bastante superior ao dos pacientes com DP, mostrando então que o estriado é importante para aprendizagem de habilidades implícitas, mesmo que não motoras, concluindo que estas incluem uma variedade de disposições e tendências, moldadas por reforço, específicas a estímulos particulares e que guiam o comportamento e cognição. Isto reforça que uma abordagem que permita avaliar os prejuízos causados pela DP, envolvendo a redução das concentrações de dopamina, devem necessariamente ser consistentes com prejuízos que envolvam outras funções, não implícitas, mas diretamente ligadas a esta diminuição. Isto foi realizado aqui pela aplicação de testes complementares.

Uma das avaliações de memória implícita aqui empregadas foi realizada através da tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos. Essa tarefa é particularmente interessante pois envolve duas funções características da aprendizagem implícita: (1) as associações entre estímulo e resposta, que denominamos habilidade percepto-motora e (2) aprendizagem de regras, que consiste na detecção e aprendizagem de uma sequência repetitiva. Além disso, os benefícios associados a aquisição da habilidade percepto-motora podem ser isolados dos benefícios do aprendizado da repetição, permitindo mensurar cada uma desses processos. Adicionalmente, foram realizadas avaliações complementares que envolveram testes de percepção, ação, tomada de decisão, manipulação e retenção temporária de informações.

Na Parte I, desenvolveu-se um índice de progressão da DP (IPDP) a partir do desempenho na tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos. Para avaliar qual a consistência da escala IPDP em pacientes com DP, utilizou-se a tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, tarefa de tempo de reação simples, “vai-não-vai” e “1-atrás”. Tal consistência foi, a seguir, comparada com aquela encontrada quando da separação de grupos (entre os mesmos pacientes) gerados pelo escore da escala de Hoehn e Yahr (1967). Foi observada uma não linearidade entre o desempenho nas diferentes tarefas e o escore dado pelo uso da escala de HY; por outro lado, quando estes mesmos pacientes foram agrupados pelo índice de classificação desenvolvido no mesmo trabalho (IPDP), obteve-se resultados consistentes, tanto para a tarefa de memória implícita de origem, quanto para as demais tarefas, que envolvem percepção, ação, tomada de decisão, manipulação e retenção temporária de informações.

Tendo em mente que a progressão da DP parece estar associada de maneira fundamental a prejuízos de memória implícita (Knowlton e col., 1996; Perretta e col., 2005), é

possível interpretar que o índice aqui criado (IPDP) é um instrumento potencial para avaliar a progressão da doença. De maneira similar, a inconsistência observada no presente trabalho entre os escores dados pela escala de HY e os desempenhos obtidos nas diversas tarefas parece, também, indicar que tal escala não é método adequado para tal fim. Estes resultados parecem caminhar na mesma direção do que já foi tratado por Goetz e col. (2004). A inadequação existe porque a escala HY avalia, fundamentalmente, a independência do paciente, sem avaliar diretamente os prejuízos. No entanto, não há uma dissociação completa entre a independência funcional dos pacientes e seu desempenho nas tarefas neuropsicológicas aqui utilizadas. É possível notar uma relação, ainda que frágil, entre os escores das escalas HY e IPDP, como observado na Parte II. Além disso, outros trabalhos encontraram consistência entre a classificação pela escala HY e desempenho em tarefas de memória implícita e memória operacional (Knowlton e col., 1996; Perretta e col., 2005); é importante ressaltar que, possivelmente, essa consistência foi resultado de uma categorização secundária, em que os pacientes foram classificados em apenas dois estágios: DP inicial ($HY \leq 2$) e avançada ($HY \geq 3$).

A interpretação de que existem sistemas de memória distintos que apresentam-se prejudicados seletivamente em pacientes neurológicos, como os prejuízos de memória implícita progressivos na DP, associado ao conhecimento refinado sobre testes neuropsicológicos, como das capacidades de avaliação da tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, puderam ser utilizados para elaboração de uma ferramenta objetiva que oferece resultados consistentes ao avaliar a progressão da DP. É evidente que apesar de parecer ser uma ferramenta bastante poderosa, existem limitações que precisam ser superadas para total viabilização do uso de um instrumento como o IPDP em estudos envolvendo tratamentos, progressão ou até mesmo para fins clínicos, uma vez que o procedimento envolve aprendizagem, há uma interferência nas medidas em sessões repetidas, de maneira a prejudicar sua acurácia se aplicado em sessões repetitivas; isto de maneira mais evidente que outros testes que também sofrem tais interferências. Apesar disso, o trabalho parece contribuir significativamente, sugerindo uma estratégia de avaliação que parece mais consistente que as escalas de classificação tradicionais, e que, portanto, poderia ser associada aos demais métodos.

Na Parte II foram avaliados os efeitos do tratamento por riboflavina e eliminação da carne vermelha da dieta (Coimbra e Junqueira, 2003) no desempenho de pacientes com DP na

tarefa de tempo de reação serial de oposição de dedos, método de avaliação que mostrou-se bastante eficiente para avaliação da progressão nessa doença (como discutido acima). Em razão dos aspectos éticos sintetizados por Coimbra e Junqueira (2004) os experimentos não envolveram grupo com administração de placebo; assim, o grupo controle consiste de pacientes ainda não engajados no tratamento e o grupo tratado, de pacientes que receberam o tratamento por riboflavina e eliminação da carne vermelha da dieta por 3 meses. Observou-se que (1) o grupo tratado apresentou maior retenção da experiência original, anterior a aplicação do tratamento, em relação ao grupo controle; (2) algum tipo de estratégia que determina uma redução brusca nos tempos de reação foi adotada pelo grupo controle, que apresentou desempenho mais rápido que o do grupo tratado; (3) os grupos tratado e controle apresentam desempenho assintótico similar nas medidas de tempos de reação; (4) o grupo tratado apresenta prejuízo no desempenho após a transição dos blocos com sequência repetitiva para blocos com sequência aleatória, o que é interpretado como capacidade de aprender e beneficiar-se da repetição, capacidade não observada no grupo controle e (5) associado aos maiores tempos de reação, o grupo tratado apresenta menor número de erros que o grupo controle. Esses resultados favorecem a hipótese de que o tratamento é benéfico (voluntários tratados apresentaram maior retenção da experiência original, capacidade de aprender a repetição e menor número de erros). No entanto, por ser um método de avaliação extensa, envolvendo desempenho e aprendizagem, inclui também indicadores que poderiam indicar prejuízos decorrentes do tratamento (voluntários do grupo controle apresentaram tempos de reação menores em razão da adoção de uma estratégia eficiente). Mais ainda, para outro conjunto de observações o tratamento parece ser indiferente (os grupos apresentam desempenho assintótico similar, a maior velocidade do grupo tratado se dá em detrimento da acurácia). Assim, é impossível afirmar de forma definitiva sobre a eficácia ou ineficácia do tratamento.

É fundamental lembrar que a dopamina no estriado está envolvida com processos sobrepostos como o controle da atividade motora, cuja deficiência determina dificuldade de iniciar e executar movimentos e de modificar atividades motoras já em processo (Packard e Knowlton, 2002) e a aquisição e desempenho de habilidades implícitas (Knowlton e col. 1996), dependentes dos mecanismos de recompensa associados a dopamina no estriado (Guerra, 2006) e que são suscetíveis de mudança em razão da expectativa de recompensa (de la Fuente-Fernández e col., 2001).

Tendo isto em mente, uma hipótese capaz de explicar as diferenças observadas é a de que haveria um efeito resultante das expectativas distintas dos voluntários de cada um dos grupos; assim, o grupo tratado teria adotado uma estratégia mais “cautelosa” que resultou em reduzido número de erros, elevados tempos de reação e maior possibilidade de detectar e se beneficiar da repetição, enquanto o grupo controle adotou uma estratégia mais “agressiva”, com tempos de reação mais curtos e maior número de erros.

Assim, o trabalho mostrou-se incapaz de concluir de maneira definitiva sobre a eficiência ou ineficiência do tratamento, uma vez que efeitos puros do tratamento estão agregados de maneira indissociável de efeitos associados a expectativa do voluntário. Apesar disso, o trabalho é completa uma etapa crucial na avaliação desse tratamento, e direciona para a etapa seguinte, em que as expectativas dos voluntários que recebem ou não o tratamento sejam controladas, isolando o efeito puro do tratamento de outros efeitos também presentes.

Independente de estudos posteriores que possam concluir sobre a eficiência ou ineficiência do tratamento, o presente trabalho encaminhou-se para a discussão sobre o efeito placebo na DP. Sabe-se que a DP é bastante suscetível ao efeito placebo, uma vez que a expectativa de recompensa (que aqui pode ser entendida por expectativa de melhora) determina maior quantidade de dopamina no estriado. Este efeito poderia determinar de fato redução dos sintomas (de la Fuente-Fernández e col., 2001), uma vez que a DP se caracteriza pela deficiência das quantidades de dopamina nesta região. É possível especular que tal aumento da concentração de dopamina no estriado poderia acarretar efeitos generalizados, envolvendo um aumento da influência modulatória da dopamina na atividade neuronal do globo pálido e núcleo subtalâmico, revitalizando os processo de controle motor das vias motoras direta e indireta, assim como gerando alterações abrangentes que poderiam envolver a extirpação de prejuízos motores e cognitivos, que é exatamente o conjunto de alterações esperada pelo aumento de dopamina quando há administração de levodopa.

Tomando os resultados aqui mostrados em conjunto evidenciamos que o IPDP, baseado no desempenho de pacientes com DP em tarefa que envolve memória implícita, é um índice bastante informativo sobre a progressão da doença, mais poderoso, inclusive, que a amplamente utilizada escala de Hoehn e Yahr (1967); além disso, utilizamos o mesmo procedimento do IPDP para avaliação do tratamento por riboflavina e eliminação da carne vermelha proposto por Coimbra e Junqueira (2003), não sendo possível responder sobre sua real efetividade, em razão da não separação dos efeitos puros do tratamento e dos possíveis

efeitos dados pelo aumento de dopamina mimético à administração de levodopa. Isto se deu apesar do procedimento do IPDP não ter mostrado nenhuma falha em sua funcionalidade, pois avalia objetivamente os processos de controle motor e memória implícita, progressivamente prejudicados com o avanço da doença de Parkinson.

A utilização do conhecimento sobre sistemas de memória pode fornecer ótimos subsídios para a construção de ferramentas de pesquisa e clínica, facilitar a avaliação de tratamento e até mesmo contribuir para o entendimento do efeito placebo, como evidenciado no presente trabalho.

Bibliografia

- Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, O'Brien CF (1997) Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology* 49, 393-9.
- Agid Y, Cervera P, Hirsch E, Javoy-Agid F, Lehericy S, Raisman R, Ruberg M (1989) Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: a critical review. *Mov Disord* 4 Suppl 1, S126-44.
- Allain H, Lieury A, Thomas V, Reymann JM, Gandon JM, Belliard S (1995) Explicit and procedural memory in Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 49, 179-86.
- Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP (2005) Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 65, 1436-41.
- Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD (1999) Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord* 14, 21-7.
- Atkinson RC, Shiffrin RM (1971) The control of short-term memory. *Sci Am* 225, 82-90.
- Atkinson RC, Shiffrin, RM (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In: *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory*. New-York: Academic Press. v. 2, p. 89-195.
- Baddeley A (1992) Working memory. *Science* 255, 556-9.
- Baddeley A (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4, 417-423.
- Baddeley AD (1986). *Working memory*. New York: Oxford University Press.
- Baddeley AD, Hitch G (1974). Working memory. In: Bower GA (Ed.). *The Psychology of Learning and Motivation*. New York: Academic Press. v. 8, p.47-89.
- Baddeley AD, Warrington EK (1970). Amnesia and the distinction between long-and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. v. 9, p. 176-189.
- Ballard PA, Tetrad JW, Langston JW (1985) Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* 35, 949-56.

- Barbeau A, Dallaire L, Buu NT, Poirier J, Rucinska E (1985) Comparative behavioral, biochemical and pigmentary effects of MPTP, MPP+ and paraquat in *Rana pipiens*. *Life Sci* 37, 1529-38.
- Basso A, Spinnler H, Vallar G, Zanolio ME (1982) Left hemisphere damage and selective impairment of auditory verbal short-term memory. A case study. *Neuropsychologia* 20, 263-74.
- Bassotti G, Maggio D, Battaglia E, Giulietti O, Spinozzi F, Reboldi G, Serra AM, Emanuelli G, Chiarioni G (2000) Manometric investigation of anorectal function in early and late stage Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 768-70.
- Beal MF (2003) Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 991, 120-31.
- Bear MF, Connors B, Paradiso MA (2001) *Neuroscience: Exploring the Brain* (Second Edition). Williams and Wilkins, New York, NY.
- Berman J (1995) Imaging pain in humans. *Br J Anaesth* 75, 209-16.
- Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT (2000) Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience* 3, 1301-6.
- Bloem BR, Valkenburg VV, Slabbekoorn M, Willemsen MD (2001) The Multiple Tasks Test: development and normal strategies. *Gait Posture* 14, 191-202.
- Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA (2005) Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 64, 1404-10.
- Bublak P, Muller U, Gron G, Reuter M, von Cramon DY (2002) Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson's disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology* 16, 577-90.
- Cao L, Zheng ZC, Zhao YC, Jiang ZH, Liu ZG, Chen SD, Zhou CF, Liu XY (1995) Gene therapy of Parkinson disease model rat by direct injection of plasmid DNA-lipofectin complex. *Hum Gene Ther* 6, 1497-501.
- Cassarino DS, Bennett JP, Jr. (1999) An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration. *Brain Res Brain Res Rev* 29, 1-25.

- Chaturvedi S, Ostbye T, Stoessl AJ, Merskey H, Hachinski V (1995) Environmental exposures in elderly Canadians with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 22, 232-4.
- Checkoway H, Nelson LM (1999) Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology. *Epidemiology* 10, 327-36.
- Cohen NJ (1984). Preserved learning capacity in amnesia: evidence for multiple memory systems. In SQUIRE, L. R.; Butters, N. (Eds.). *The Neuropsychology of Memory*. New York: Guilford Press, p. 83-103.
- Coimbra CG, Junqueira VB (2003) High doses of riboflavin and the elimination of dietary red meat promote the recovery of some motor functions in Parkinson's disease patients. *Braz J Med Biol Res* 36, 1409-17.
- Coimbra CG, Junqueira VBC (2004) Response to the Comments of H.B. Ferraz et al. *Braz J Med Biol Res* 37(9): 1299-1302
- Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F (2004) Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3, 679-84.
- Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV (1991) Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 114 (Pt 5), 2095-122.
- Cowey CM, Green S (1996) The hippocampus: a "working memory" structure? The effect of hippocampal sclerosis on working memory. *Memory* 4, 19-30.
- Cummings JL (1999) Understanding Parkinson disease. *Jama* 281, 376-8.
- Daum I, Schugens MM, Spieker S, Poser U, Schonle PW, Birbaumer N (1995) Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. *Cortex* 31, 413-32.
- de la Fuente-Fernandez R, Lidstone S, Stoessl AJ (2006) Placebo effect and dopamine release. *J Neural Transm Suppl*, 415-8.
- de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ (2001) Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 293, 1164-6.
- Desmurget M, Gaveau V, Vindras P, Turner RS, Broussolle E, Thobois S (2004) On-line motor control in patients with Parkinson's disease. *Brain* 127, 1755-73.
- D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M (1995) The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 378, 279-81.

- Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid Y, Lees A, Jenner P, Marsden CD (1989) Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem* 52, 381-9.
- Diamond SG, Markham CH (1983) Evaluating the evaluations: or how to weigh the scales of parkinsonian disability. *Neurology* 33, 1098-9.
- Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destee A (1999) Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 246, 783-8.
- Duvoisin RC (1967) Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Arch Neurol* 17, 124-36.
- Ebersbach G, Hattig H, Schelosky L, Wissel J, Poewe W (1994) Perseverative motor behaviour in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 32, 799-804.
- Fahn S, Elton RL (1987). Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Lieberman A, eds: Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information;153–163.
- Fahn S, Libsch LR, Cutler RW (1971) Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *J Neurol Sci* 14, 427-55.
- Fan DS, Ogawa M, et al. (1998) Behavioral recovery in 6-hydroxydopamine-lesioned rats by cotransduction of striatum with tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase genes using two separate adeno-associated virus vectors. *Hum Gene Ther* 9, 2527-35.
- Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5), 2283-301.
- Ferraz HB, Quagliato EA, et al. (2004) Comments on the paper "High doses of riboflavin and the elimination of dietary red meat promote the recovery of some motor functions in Parkinson's disease patients. C.G. Coimbra and V.B.C. Junqueira. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36: 1409-1417, 2003". *Braz J Med Biol Res* 37, 1297-9; discussion 1299-302.
- Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggles T, Sanchez-Ramos JR (1994) Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol* 36, 100-3.

- Foley P, Riederer P (2000) Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 247 Suppl 2, II82-94.
- Fuster JM (1984). Behavioral electrophysiology of the prefrontal cortex. *Trends in Neurosciences*, v. 7, p. 408-414.
- Geminiani G, Cesana BM, et al. (1991) Interobserver reliability between neurologists in training of Parkinson's disease rating scales. A multicenter study. *Mov Disord* 6, 330-5.
- Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MB (1994) Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 63, 793-807.
- Ghilardi M, Ghez C, Dhawan V, Moeller J, Mentis M, Nakamura T, Antonini A, Eidelberg D (2000) Patterns of regional brain activation associated with different forms of motor learning. *Brain Res* 871, 127-45.
- Goetz CG, Poewe W, et al. (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 19, 1020-8.
- Goetz CG, Stebbins GT, Blasucci LM (2000) Differential progression of motor impairment in levodopa-treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 15, 479-84.
- Goldstein S, Czapski G (1986) The role and mechanism of metal ions and their complexes in enhancing damage in biological systems or in protecting these systems from the toxicity of O₂. *J Free Radic Biol Med* 2, 3-11.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ (1997) Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 48, 650-8.
- Gottwald MD, Bainbridge JL, Dowling GA, Aminoff MJ, Alldredge BK (1997) New pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 31, 1205-17.
- Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME (1992) Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 12, 2542-8.
- Guerra LGGC (2006). Princípios de condicionamento à luz da análise neural do estímulo antecedente. Tese de Doutorado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo. São Paulo.

- Halliday GM, Li YW, Blumbergs PC, Joh TH, Cotton RG, Howe PR, Blessing WW, Geffen LB (1990) Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 27, 373-85.
- Hanagasi HA, Emre M (2005) Treatment of behavioural symptoms and dementia in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol* 19, 133-46.
- Hertzman C, Wiens M, Snow B, Kelly S, Calne D (1994) A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia. *Mov Disord* 9, 69-75.
- Hietanen M, Teravainen H (1986) Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 73, 151-9.
- Ho SC, Woo J, Lee CM (1989) Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong. *Neurology* 39, 1314-8.
- Hoehn MM (1992) The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurologic clinics* 10, 331-9.
- Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427-42.
- Hornykiewicz O (1992). From dopamine to Parkinson's disease: a personal research record. In: Samson F, Adelman G, eds. *The neurosciences: paths of discovery II*. Boston: Birkhäuser:125-146.
- Hornykiewicz O (1998) Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 51, S2-9.
- Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Penn RD, Lyons K, Koller WC (1996) Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology* 46, 1150-3.
- Huber SJ, Freidenberg DL, Shuttlesworth EC, Paulson GW, Christy JA (1989) Neuropsychological impairments associated with severity of Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1, 154-8.
- Irizarry MC, Growdon W, Gomez-Isla T, Newell K, George JM, Clayton DF, Hyman BT (1998) Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease contain alpha-synuclein immunoreactivity. *J Neuropathol Exp Neurol* 57, 334-7.
- Jackson GM, Jackson SR, Harrison J, Henderson L, Kennard C (1995) Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia* 33, 577-93.

- Jankovic J, Hunter C (2002) A double-blind, placebo-controlled and longitudinal study of riluzole in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 8, 271-6.
- Javitch JA, D'Amato RJ, Strittmatter SM, Snyder SH (1985) Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 -tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82, 2173-7.
- Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N (1997) The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 26, 353-7.
- Just MA, Carpenter PA (1992) A capacity theory of comprehension: individual differences in working memory. *Psychol Rev* 99, 122-49.
- Kawanishi S (1995). Role of active oxygen species in metalinduced DNA damage. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 115 (Goyer RC, MG, ed). Berlin:Springer-Verlag,;349–371.
- Kensinger EA, Shearer DK, Locascio JJ, Growdon JH, Corkin S (2003) Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 17, 230-9.
- Kirschstein R (2000). Parkinson's disease research agenda. Bethesda: Department of Health and Human Services. National Institutes of Health.
- Kish SJ, Rajput A, Gilbert J, Rozdilsky B, Chang LJ, Shannak K, Hornykiewicz O (1986) Elevated gamma-aminobutyric acid level in striatal but not extrastriatal brain regions in Parkinson's disease: correlation with striatal dopamine loss. *Ann Neurol* 20, 26-31.
- Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR (1996) A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273, 1399-402.
- Koenig O, Thomas-Anterion C, Laurent B (1999) Procedural learning in Parkinson's disease: intact and impaired cognitive components. *Neuropsychologia* 37, 1103-9.
- Korczyn AD (1999) Parkinson's disease: one disease entity or many? *J Neural Transm Suppl* 56, 107-11.
- Krebs HI, Hogan N, Hening W, Adamovich SV, Poizner H (2001) Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 141, 425-37.
- Krueger MJ, Singer TP, Casida JE, Ramsay RR (1990) Evidence that the blockade of mitochondrial respiration by the neurotoxin 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)

- involves binding at the same site as the respiratory inhibitor, rotenone. *Biochem Biophys Res Commun* 169, 123-8.
- Laforce R, Jr., Doyon J (2002) Differential role for the striatum and cerebellum in response to novel movements using a motor learning paradigm. *Neuropsychologia* 40, 512-7.
- Lang AE, Duff J, Saint-Cyr JA, Trepanier L, Gross RE, Lombardi W, Montgomery E, Hutchinson W, Lozano AM (1999) Posteroventral medial pallidotomy in Parkinson's disease. *J Neurol* 246 Suppl 2, II28-41.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I (1983) Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219, 979-80.
- Levin BE, Llabre MM, Reisman S, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, Singer C, Brown MC (1991) Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 41, 365-9.
- Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM (2003) Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 23, 6351-6.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995) Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345, 91-5.
- Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC (1997) Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 48, 1583-8.
- Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang MX, Shea S, Mayeux R (1996) Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 39, 89-94.
- Malouin F, Belleville S, Richards CL, Desrosiers J, Doyon J (2004) Working memory and mental practice outcomes after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 85, 177-83.
- Marsden CD (1989) Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord* 4 Suppl 1, S26-37.
- Marsden CD, Parkes JD (1977) Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1, 345-9.
- Maruyama W, Akao Y, Carrillo MC, Kitani K, Youdium MB, Naoi M (2002) Neuroprotection by propargylamines in Parkinson's disease: suppression of apoptosis and induction of prosurvival genes. *Neurotoxicol Teratol* 24, 675-82.

- Massaro DW (1975). *Experimental Psychology and Information Processing*: Rand McNally College Publishing Co, Chicago: 39-61.
- McMillan DE (1999) A brief history of the neurobehavioral toxicity of manganese: some unanswered questions. *Neurotoxicology* 20, 499-507.
- Melamed E, Lavy S (1977) Parkinsonism associated with chronic inhalation of carbon tetrachloride. *Lancet* 1, 1015.
- Menegon A, Board PG, Blackburn AC, Mellick GD, Le Couteur DG (1998) Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* 352, 1344-6.
- Miller GA (1994) The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. 1956. *Psychol Rev* 101, 343-52.
- Mishkin M, Appenzeller T (1987) The anatomy of memory. *Sci Am* 256, 80-9.
- Mishkin M, Malamut B, Bachevalier J (1984). Memories and habits: two neural systems. In: Lunch G, McGaugh JL, Weingarten NM, (Eds.). *Neurobiology of learning and memory*. New York: Guilford Press; p. 65-77.
- Mitchell SL, Harper DW, Lau A, Bhalla R (2000) Patterns of outcome measurement in Parkinson's disease clinical trials. *Neuroepidemiology* 19, 100-8.
- Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K, Karadi Z, Rand MK (1997) Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res* 115, 1-5.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14, 69-97.
- Muller J, Wenning GK, Jellinger K, McKee A, Poewe W, Litvan I (2000) Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders: a clinicopathologic study. *Neurology* 55, 888-91.
- Ngim CH, Devathasan G (1989) Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 8, 128-41.
- Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE (1985) Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci* 36, 2503-8.
- Nissen MJ, Bullemer P (1987). Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*. 19 1-32.

- Norman DA, Shallice T (1980). Attention to action: willed and automatic control of behavior. San Diego: University of California.
- Olanow CW, Arendash GW (1994) Metals and free radicals in neurodegeneration. *Curr Opin Neurol* 7, 548-58.
- Olanow CW, Tatton WG (1999) Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 22, 123-44.
- Owen AM, Beksinska M, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Sahakian BJ, Robbins TW (1993) Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 31, 627-44.
- Owen AM, Doyon J (1999). The cognitive neuropsychology of Parkinson's disease: a functional neuroimaging perspective. *Adv Neurol*;80:49-56. Review.
- Packard MG, Knowlton BJ (2002) Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci* 25, 563-93.
- Parker WD, Jr., Boyson SJ, Parks JK (1989) Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 26, 719-23.
- Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, Stewart M, Massaquoi S, Lou JS, Hallett M (1993) Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 34, 594-602.
- Pavão R, Helene AF, Coimbra CG, Xavier GF (2006). Desempenho motor e aquisição de habilidade motora são potenciais indicadores para classificação da Doença de Parkinson. *Anais da FESBE - Congresso Brasileiro de Neurociências e Comportamento. Águas de Lindóia.*
- Pavão R, Helene AF, Xavier GF (2004). Aquisição de habilidades por treino imaginativo. *Anais da FESBE - Congresso Brasileiro de Neurociências e Comportamento. Águas de Lindóia.*
- Perani D, Bressi S, et al. (1993) Evidence of multiple memory systems in the human brain. A [18F]FDG PET metabolic study. *Brain* 116 (Pt 4), 903-19.
- Perretta JG, Pari G, Beninger RJ (2005) Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling. *Cogn Behav Neurol* 18, 185-92.

- Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E (1993) Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 873-7.
- Pezzoli G, Barbieri S, Ferrante C, Zecchinelli A, Foa V (1989) Parkinsonism due to n-hexane exposure. *Lancet* 2, 874.
- Pezzoli G, Canesi M, et al. (2000) Hydrocarbon exposure and Parkinson's disease. *Neurology* 55, 667-73.
- Pezzoli G, Martignoni E, et al. (1994) Pergolide compared with bromocriptine in Parkinson's disease: a multicenter, crossover, controlled study. *Mov Disord* 9, 431-6.
- Pezzoli G, Ricciardi S, Masotto C, Mariani CB, Carenzi A (1990) n-hexane induces parkinsonism in rodents. *Brain Res* 531, 355-7.
- Pham DQ, Plakogiannis R (2005) Vitamin E supplementation in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, and cataract: Part 2. *Ann Pharmacother* 39, 2065-72.
- Piemonte MEP (1998). Uma nova proposta fisioterápica para pacientes com doença de Parkinson. Dissertação de Mestrado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo. São Paulo.
- Piemonte MEP (2003). Aprendizagem motora na doença de Parkinson. Tese de Doutorado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo.
- Piemonte MEP, Xavier GF (2000). Improvement of performance in daily life activities in patients with Parkinson's disease by using declarative memory-guided sequences of instructions for sub-components of the movements. 30th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans.
- Qutubuddin AA, Pegg PO, Cifu DX, Brown R, McNamee S, Carne W (2005) Validating the Berg Balance Scale for patients with Parkinson's disease: a key to rehabilitation evaluation. *Arch Phys Med Rehabil* 86, 789-92.
- Rabey JM, Bass H, et al. (1997) Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: a new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials. *Clin Neuropharmacol* 20, 322-37.
- Rajput AH, Uitti RJ, Stern W, Laverty W (1986) Early onset Parkinson's disease in Saskatchewan--environmental considerations for etiology. *Can J Neurol Sci* 13, 312-6.

- Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ (2002) Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17, 867-76.
- Rao G, Fisch L, Srinivasan S, D'Amico F, Okada T, Eaton C, Robbins C (2003) Does this patient have Parkinson disease? *Jama* 289, 347-53.
- Reed J, Johnson P (1994) Assessing implicit learning with indirect tests: Determining what is learnt about sequence structure. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 20, 585-594
- Reynolds NC, Jr., Montgomery GK (1987) Factor analysis of Parkinson's impairment. An evaluation of the final common pathway. *Arch Neurol* 44, 1013-6.
- Roland PE (1984). Metabolic measurements of the working frontal cortex in man. *Trends in Neuroscience*, v. 7, p. 430-435.
- Roncacci S, Troisi E, Carlesimo GA, Nocentini U, Caltagirone C (1996) Implicit memory in parkinsonian patients: evidence for deficient skill learning. *Eur Neurol* 36, 154-9.
- Rybicki BA, Johnson CC, Uman J, Gorell JM (1993) Parkinson's disease mortality and the industrial use of heavy metals in Michigan. *Mov Disord* 8, 87-92.
- Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE (1988) Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 111 (Pt 4), 941-59.
- Sandyk R, Gillman MA (1984) Motor dysfunction following chronic exposure to a fluoroalkane solvent mixture containing nitromethane. *Eur Neurol* 23, 479-81.
- Sarazin M, Deweer B, Merkl A, Von Poser N, Pillon B, Dubois B (2002) Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17, 265-73.
- Schacter DL (1987). Implicit memory: history and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, v. 13, n.3, p. 501-508.
- Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP (2000) The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69, 67-73.
- Scoville WB, Milner B (2000) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12, 103-13.
- Seger CA (1994) Implicit learning. *Psychol Bull* 115, 163-96.

- Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E (1996) Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 46, 1275-84.
- Semchuk KM, Love EJ (1995) Effects of agricultural work and other proxy-derived case-control data on Parkinson's disease risk estimates. *Am J Epidemiol* 141, 747-54.
- Semchuk KM, Love EJ, Lee RG (1992) Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 42, 1328-35.
- Semchuk KM, Love EJ, Lee RG (1993) Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 43, 1173-80.
- Shallice T (1982) Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298, 199-209.
- Shallice T (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Shallice T, Warrington EK (1970) Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Q J Exp Psychol* 22, 261-73.
- Shannak K, Rajput A, Rozdilsky B, Kish S, Gilbert J, Hornykiewicz O (1994) Noradrenaline, dopamine and serotonin levels and metabolism in the human hypothalamus: observations in Parkinson's disease and normal subjects. *Brain Res* 639, 33-41.
- Simpkins N, Jankovic J (2003) Neuroprotection in Parkinson disease. *Arch Intern Med* 163, 1650-4.
- Smith AD, Bolam JP (1990) The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends Neurosci* 13, 259-65.
- Smith J, Siegert RJ, McDowall J, Abernethy D (2001) Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn* 45, 378-91.
- Soliveri P, Brown RG, Jahanshahi M, Caraceni T, Marsden CD (1997) Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain* 120 (Pt 8), 1325-37.
- Soliveri P, Brown RG, Jahanshahi M, Marsden CD (1992) Effect of practice on performance of a skilled motor task in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55, 454-60.

- Sprenghelmeyer R, Canavan AG, Lange HW, Homberg V (1995) Associative learning in degenerative neostriatal disorders: contrasts in explicit and implicit remembering between Parkinson's and Huntington's diseases. *Mov Disord* 10, 51-65.
- Squire LR, Knowlton BJ, (1995). Memory, hippocampus, and brain systems. In Gazzaniga, M S (Ed.). *The cognitive neurosciences*. Cambridge, A Bradford Book, p. 825-837.
- Squire LR, Zola-Morgan S (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science* 253, 1380-6.
- Steiner JP, Hamilton GS, et al. (1997) Neurotrophic immunophilin ligands stimulate structural and functional recovery in neurodegenerative animal models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 2019-24.
- Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW (2000) Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 38, 596-612.
- Tamura I, Kikuchi S, Otsuki M, Kitagawa M, Tashiro K (2003) Deficits of working memory during mental calculation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 209, 19-23.
- Tanner CM, Chen B, et al. (1989) Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in China. *Neurology* 39, 660-4.
- Tanner CM, Goldman SM, Ross GW (2002). Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic JJ & Tolosa E (Editors), *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW (1999) Parkinson disease in twins: an etiologic study. *Jama* 281, 341-6.
- Tetrud JW, Langston JW, Irwin I, Snow B (1994) Parkinsonism caused by petroleum waste ingestion. *Neurology* 44, 1051-4.
- Tipton KF, Singer TP (1993) Advances in our understanding of the mechanisms of the neurotoxicity of MPTP and related compounds. *J Neurochem* 61, 1191-206.
- Triggs EJ, Charles BG, Contin M, Martinelli P, Cortelli P, Riva R, Albani F, Baruzzi A (1996) Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral levodopa in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 51, 59-67.

- Tuckwell DS, Laszlo L, Mayer RJ (1992) 2,5-Hexanedione-induced intermediate filament aggregates contain ubiquitin-protein conjugate immunoreactivity and resemble Rosenthal fibres. *Neuropathol Appl Neurobiol* 18, 593-609.
- Tulving E (1985). How Many Memory Systems Are There? *American Psychologist*. 40: 385-398.
- Uhl GR, Hedreen JC, Price DL (1985) Parkinson's disease: loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions. *Neurology* 35, 1215-8.
- Uitti RJ, Snow BJ, et al. (1994) Parkinsonism induced by solvent abuse. *Ann Neurol* 35, 616-9.
- Vallar G, Baddeley AD (1984). Fractionation of working memory: neuropsychological evidence for a phonological short-term store. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, v. 23, p. 151-161.
- van Hilten JJ, van der Zwan AD, Zwinderman AH, Roos RA (1994) Rating impairment and disability in Parkinson's disease: evaluation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord* 9, 84-8.
- Warabi T, Noda H, Yanagisawa N, Tashiro K, Shindo R (1986) Changes in sensorimotor function associated with the degree of bradykinesia of Parkinson's disease. *Brain* 109 (Pt 6), 1209-24.
- Warrington EK (1971) Neurological disorders of memory. *Br Med Bull* 27, 243-7.
- Warrington EK, Shallice T (1969) The selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Brain* 92, 885-96.
- Wichmann T, DeLong MR (1996) Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 6, 751-8.
- Willemsen MD, Grimbergen YA, Slabbekoorn M, Bloem BR (2000) [Falling in Parkinson disease: more often due to postural instability than to environmental factors]. *Ned Tijdschr Geneesk* 144, 2309-14.
- Witt K, Nuhsman A, Deuschl G (2002) Intact artificial grammar learning in patients with cerebellar degeneration and advanced Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 40, 1534-40.
- Wong GF, Gray CS, Hassanein RS, Koller WC (1991) Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 48, 287-9.

- Woodward TS, Bub DN, Hunter MA (2002) Task switching deficits associated with Parkinson's disease reflect depleted attentional resources. *Neuropsychologia* 40, 1948-55.
- Xavier GF (1993). A modularidade da memória e o sistema nervoso. *Psicologia USP*, 4(1-2), 61-115.

Anexos

Anexo 1 – Termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE

Você está se propondo a participar como voluntário de um projeto de pesquisa que será conduzido por Rodrigo Pavão sob a orientação do Prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier e co-orientação do Prof. Dr. Cícero Galli Coimbra. O estudo consiste em avaliar neuropsicologicamente pacientes com Doença de Parkinson submetidos ao tratamento proposto por Coimbra e Junqueira (2003).

Serão realizadas sessões com cerca de 40 minutos de duração. A avaliação será realizada em uma sala com isolamento acústico relativo e luz indireta. O participante sentar-se-á em uma cadeira em frente a um computador, e, a partir da apresentação de estímulos visuais, deverá executar os procedimentos de acordo com instruções prévias do experimentador. Estas avaliações neuropsicológicas não representam risco potencial algum, não incluindo qualquer procedimento invasivo.

O participante poderá recusar-se a participar da pesquisa se julgar conveniente, o que não lhe implicará em qualquer prejuízo. As informações obtidas na pesquisa serão analisadas pelo pesquisador em conjunto com seu orientador e co-orientador, não sendo divulgado em nenhuma hipótese a identificação dos participantes.

Os atendimentos e/ou avaliações pertinentes à pesquisa não acarretarão em ônus aos participantes. Estaremos disponíveis à quaisquer esclarecimentos a respeito do projeto aqui proposto.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido sobre os objetivos do estudo e minha participação no mesmo após ter realizado a leitura (ou que foram lidas para mim) do termo de consentimento. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, a garantia de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo.

Assinatura do paciente

data

Anexo 2 – Anamnese

ANAMNESE

Nome do voluntário: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Prescrição de lentes corretivas:

☐ não necessita

☐ usa óculos

☐ usa lentes de contato

Ano da última consulta ao oftalmologista: _____

Motivo: ☐ miopia

☐ hipermetropia

☐ astigmatismo

☐ presbiopia

dioptrias: _____

História de crises convulsivas: ☐ sim ☐ não

Outras moléstias neurológicas ou psiquiátricas:

Natureza da moléstia: _____

Cirurgia oftálmica: ☐ sim ☐ não

Natureza da cirurgia: _____

Medicamentos atualmente em uso:

_____ ☐ uso esporádico ☐ uso contínuo

_____ ☐ uso esporádico ☐ uso contínuo

_____ ☐ uso esporádico ☐ uso contínuo

☐ nenhum medicamento atualmente em uso

Mão dominante: ☐ direita ☐ esquerda

Anexo 3 – Aprovação do Comitê de Ética

Os estudos aqui apresentados fazem parte de um conjunto de trabalhos sob responsabilidade do Prof. Dr. Cícero Galli Coimbra, tratados na forma de “Alterações no metabolismo da riboflavina na Doença de Parkinson – Implicações fisiopatológicas e terapêuticas”.

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL

São Paulo, 12 de janeiro de 2003

AO

DR. CÍCERO GALLI COIMBRA

Ref: Aprovação do Projeto.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Municipal , aprovou sem restrições o trabalho “ *Alterações do Metabolismo da Riboflavina na Doença de Parkinson, Implicações Fisiopatológicas e Terapêuticas*”, tendo como autor principal Dr. Cícero Galli Coimbra.

Atenciosamente,

Dr. Marcos Antonio Cyrilló
Coordenador do CEP

MAC/mmc